

DIE THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN
NORMOGONADOTROPEN OLIGOZOOSPERMIE MIT DEM
ÖSTROGENANTAGONISTEN TAMOXIFEN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
PROGNOSTISCHEN WERTIGKEIT DES
TAMOXIFENTESTS

ROBERT SCHILLINGER

1985

*Diss
München*

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(DIREKTOR: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Otto Braun-Falco)

Die Therapie der idiopathischen normogonadotropen
Oligozoospermie mit dem Östrogenantagonisten Tamoxifen
unter besonderer Berücksichtigung der prognostischen
Wertigkeit des Tamoxifentests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Robert Schillinger
aus
Veitshöchheim
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: ... Prof. Dr. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1985

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
1.1.	Männliche Fertilitätsstörungen	1
1.2.	Antiöstrogene Therapie	2
1.2.1.	Tamoxifen	4
1.2.1.1.	Pharmakologie	4
1.2.1.2.	Anwendungsmöglichkeiten	6
2.	<u>Problemstellung</u>	7
3.	<u>Untersuchungsgut und Methodik</u>	9
3.1.	Patienten	9
3.2.	Protokoll	10
3.3.	Statistische Auswertung	11
3.4.	Untersuchungskollektive	12
4.	<u>Ergebnisse</u>	14
4.1.	Spermiogrammparameter	14
4.1.1.	Gesamtkollektiv	14
4.1.1.1.	Differenzierung nach Spermiendichte	16
4.1.1.2.	Differenzierung bezüglich Tamoxifentest	17
4.1.2.	Kollektiv mit Tamoxifentest	22
4.1.2.1.	"Responder" - "Nonresponder"	22
4.2.	Hormonparameter	27
4.2.1.	Tamoxifentest	27
4.2.2.	"Responder" - "Nonresponder"	28
4.2.3.	Tamoxifenpositive und tamoxifennegative Gruppe	31
4.2.4.	GnRH - Test	33
4.3.	Schwangerschaften	41
5.	<u>Diskussion</u>	46
6.	<u>Addendum</u>	60
7.	<u>Zusammenfassung</u>	61
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	64

ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

DNA	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
T	Testosteron



Zunahme bzw. Anstieg



Abnahme bzw. Abfall



keine Änderung

1. EINLEITUNG

1.1. Männliche Fertilitätsstörungen

Infertilität in einer Ehe bedeutet, daß trotz regelmäßiger Kohabitationen und ohne kontrazeptiven Schutz nach einem Jahr keine Schwangerschaft eingetreten ist (13).

Der männliche Sterilitätsfaktor wird dabei auf 40-50% veranschlagt.

Noch vor Jahren galt als Basis der männlichen Infertilitätsabklärung ausschließlich die mikroskopische Ejakulatuntersuchung (5). Dabei können zwar verschiedene Grade der Störung von der Azoospermie über die Oligozoospermie bis zur Astheno- und Teratozoospermie morphologisch differenziert werden, die Gleichartigkeit der jeweiligen pathologischen Veränderungen - die lediglich als Symptom bewertet werden dürfen - läßt jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die Ätiopathogenese der Störung zu. Heute stellen endokrinologische Methoden zusammen mit der Ejakulatatanalyse die Grundlage von Diagnostik und Therapie dar (61).

Davon ausgehend lassen sich die andrologischen Patienten in folgende drei Gruppen einteilen:

1. Primäres testikuläres Versagen mit erhöhten Gonadotropinspiegeln (besonders FSH). Eine medikamentöse Therapie ist in diesen Fällen nicht erfolgversprechend.
2. Sekundäres testikuläres Versagen mit Gonadotropinmangel. In dieser Gruppe stellt die Gonadotropinsubstitution die Therapie der Wahl dar.

3. Patienten mit normogonadotroper Hormonlage, bei denen unterschiedliche Störungen gefunden werden wie:
- Verschlüsse der ableitenden Samenwege
 - Varikozele
 - retrograde Ejakulation
 - funktionelle Störungen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen
 - Störungen der Spermaspeicherung und in den meisten Fällen
 - idiopathische Formen der Oligozoospermie (61)

Diese idiopathischen Formen - angesichts ihrer Häufigkeit (30% der Patienten einer andrologischen Sprechstunde <31>) von erheblicher praktischer Bedeutung - beinhalten aller Wahrscheinlichkeit nach Störungen verschiedene Ätiologie. Die Einschätzung der nach wie vor nur empirischen therapeutischen Möglichkeiten bewegt sich von enttäuschend (8) bis zufriedenstellend (59).

1.2. Antiöstrogene Therapie

Mit der Stimulierung der Gonadotropinfreisetzung durch Blockierung molekularer Hormonrezeptoren im Hypothalamus wurde in den letzten Jahren ein erfolgversprechender neuer Therapieansatz sichtbar (33). Substanzen, die sich hierfür eignen, sind die Östrogenantagonisten Clomiphen¹ (22) und Taxomifen² (10).

¹ Handelsname: Dyneric^R; Hersteller: Merrell

² Handelsname: Nolvadex^R; Hersteller: ICI-Pharma

Clomiphencitrat, eine Mischung zweier Isomere von Chlortriani-
sen (33), ist wegen seiner intrinsischen Östrogenaktivität (7),
seiner letztlich unbewiesenen Wirkung auf die Spermatogenese
(45), ja sogar deren Hemmung bei hoher Dosierung (22), für die
Anwendung beim Mann eher weniger geeignet. Es rückt deshalb
zugunsten des Tamoxifen zunehmend in den Hintergrund.

Eine Indikation für diese Art empirischer, unspezifischer The-
rapie stellen - neben den idiopathischen Störungen - auch jene
Fälle dar, bei denen nach einer adäquaten kausalen Behandlung
die schlechte Spermaqualität persistiert (11).

1.2.1. Tamoxifen

1.2.1.1. Pharmakologie

Die Forderung nach einem Antiöstrogen mit einer zu vernachlässigenden Östrogeneigenwirkung konnte mit Tamoxifen erfüllt werden.

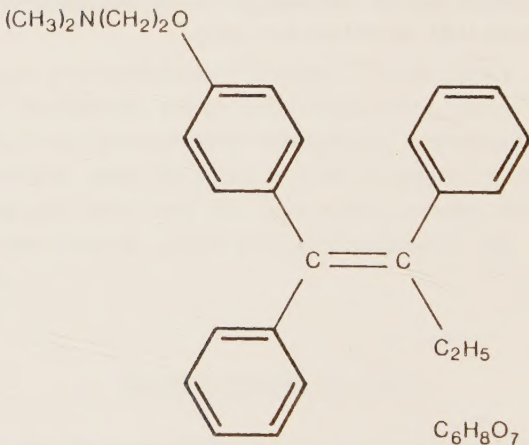
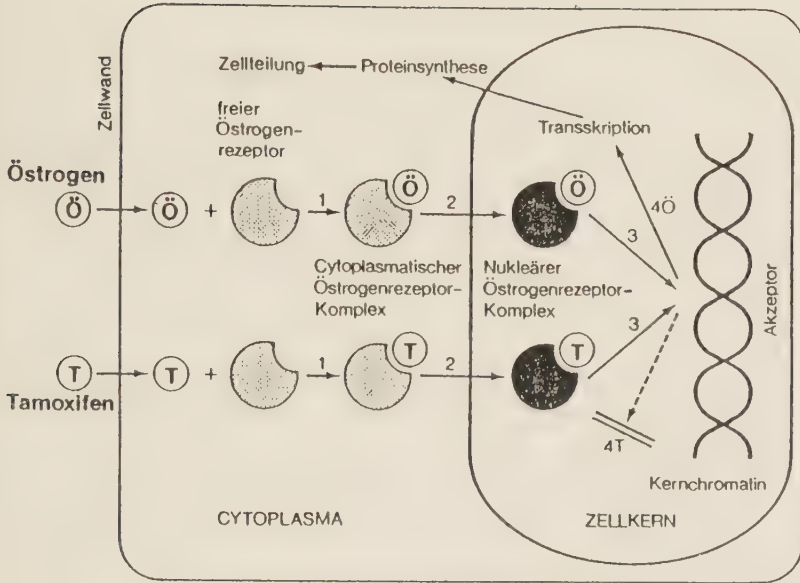


Abb. 1: Strukturformel von Tamoxifen-Citrat
1-(4-(2-Dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-trans-
1,2-diphenyl-1-buten-Citrat

Es ist als nichtsteroidales trans - Isomer von Triphenyläthylen (siehe Abb. 1) chemisch mit Clomiphen verwandt und soll in ähnlicher Weise den durch kompetitive Besetzung cytoplasmatischer Hormonrezeptoren hervorgerufenen therapeutischen Effekt hervorrufen (siehe Abb. 2), d.h. es neutralisiert den negativen Feedback-Mechanismus für Androgen, der auf hypothalamischem Niveau - wenigstens teilweise - über die Aromatisierung zu Östradiol wirksam wird (68, 17).



- 1 = Bindung von Östrogen bzw. Tamoxifen mit Konformationsänderung des Rezeptorproteins
- 2 = Translokation des Rezeptorkomplexes in den Kern
- 3 = Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA des Kernchromatins
- 4 = Blockierung (4_T) bzw. Stimulierung (4_Ö) der zur Zellteilung führenden Vorgänge

Abb. 2: Schematische Darstellung der Östrogen (Ö) - und Tamoxifen (T) - Wirkung in der Zelle (nach 42a)

Neben dieser cerebralen De-Blockierung der GnRH-Inkretion vermutet man einen zusätzlichen testikulären Effekt von Tamoxifen durch Hemmung der Östrogenwirkung an den Leydig-Zellen mit Aufhebung eines Blocks, den lokal gebildetes Östradiol auf die 17-Hydroxylase und die 17,20-Desmolase ausübt (9, 27).

1.2.1.2. Anwendungsmöglichkeiten

Neben seinem Stammplatz in der Therapie des Mammakarzinoms (20) - als Adjuvans nach chirurgischer Resektion (46) sowie als Palliativum bei Metastasierung (23, 29, 41) - finden sich für Tamoxifen in der neueren Literatur folgende, zum großen Teil noch ungesicherte Tumorindikationen (47):

- fortgeschrittener Brustkrebs beim Mann (48)
- metastasierendes Hypernephrom (1)
- Adenokarzinom des Endometriums im fortgeschrittenen Stadium (65)
- metastasierendes, therapierefraktäres Prostatakarzinom (18, 12)
- malignes Melanom (43, 30, 39, 40)
- Carcinoid-Syndrom (64)
- Auswirkungen ectopischer Gonadotropinproduktion durch Tumoren (26)

Es konnte zwar nachgewiesen werden, daß einige dieser Tumoren hormonsensibel sind. Diese Östrogenbindende Eigenschaft allein reicht jedoch nicht aus, deren Ansprechen auf Therapiemethoden, die ins Endokrinium eingreifen, hinreichend zu erklären (47).

2. PROBLEMSTELLUNG

Wie schon oben aufgeführt, zeichnet sich das Antiöstrogen Tamoxifen dadurch aus, daß es in einer Dosierung von täglich 20mg eine praktisch zu vernachlässigende Östrogenaktivität besitzt und sich von daher insbesondere zur Therapie der idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie (10) bzw. in Einzelfällen zur Behandlung einer Azoospermie bei relativem hypogonadotropen Normogonadismus eignet (59).

Innerhalb dieses Patientenguts existieren jedoch keine Selektionskriterien, die es erlauben würden, ein Ansprechen der Therapie als wahrscheinlich zu prognostizieren und auf diese Weise "Responder" von "Nonrespondern", also Therapieversagern abzugrenzen. Diese Apostrophierung wurde bisher nur zum retrospektiven Beurteilen eines Therapieverlaufes verwendet: entweder klinisch (z.B. in der Behandlung des Mammakarzinoms als beobachtbare Tumorregression <51, 41>) oder labormedizinisch - bei andrologischer Fragestellung - als stattgehabte, definierte Veränderung von Spermaparametern (4) oder des Testoronspiegels (6).

Ein Fortschritt in der Vorhersagemöglichkeit für einen Therapieerfolg wäre es, "Responder" prospektiv zu definieren und entweder vor oder zu Beginn der Therapie prognostische Kriterien im Hinblick auf den zu erwartenden Effekt erstellen zu können.

Zu diesem Zweck kommt der Antiöstrogentest (in diesem Fall: Tamoxifentest) zur Anwendung, bei dem sieben Tage lang 40mg der antiöstrogenen Substanz verabreicht werden (4, 5). Die Funktionsfähigkeit des Feedbacksystems Testosteron - Östradiol - GnRH - FSH/LH - Testosteron auf cerebraler Ebene über die schon eingangs erwähnten Mechanismen soll auf diese Weise geprüft werden. So läßt sich z.B. durch das Ausbleiben einer Gonadotropinerhöhung im Serum - bei gleichzeitiger normaler testikulärer

Reaktion auf GnRH - ein hypothalamischer Hypogonadismus diagnostizieren (5).

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, bei "Respondern" und "Nonrespondern" (im Bezug auf Spermaqualität nach mehrmonatiger Therapie mit gleicher Dosis) deren hormonelle Korrelate schon nach kurzzeitiger, d.h. siebentägiger, probatorischer Einnahme durch den Tamoxifentest sichtbar zu machen und zu überprüfen, ob und wie weit diese endokrinologischen Parameter prognostisch verwendbar sind.

3. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

3.1. Patientenmaterial

Retrospektiv ausgewertet wurden die klinischen Unterlagen von 46 Patienten im Alter von 33 ± 5 Jahren, die sich wegen einer idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie (präziser: einer Oligo-terato-astheno-zoospermie = "OTA - Syndrom" als einer morphologisch-funktionellen Kriterien folgenden Ausschlußdiagnose) einer sechs Monate dauernden Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen in einer täglichen oralen Dosis von zweimal 10mg unterzogen hatten. Diese Therapie stellte in der Regel die ultima ratio dar nach erfolgloser Anwendung verschiedener anderer Medikamente wie beispielsweise Kallikrein, Ketotifen, Androgene, HMG/HCG, Pentoxifyllin, Clomiphen - wobei darauf geachtet wurde, daß die letzte Medikamentenapplikation wenigstens sechs Monate zurücklag.

In wenigen Fällen bestand keine primäre, sondern eine sekundäre Sterilität. Kriterium für die Aufnahme ins Untersuchungsprotokoll war eine Kinderlosigkeit von mindestens zwei Jahren. Außer einer unauffälligen Anamnese und einem klinisch normalen Genitalbefund war eine wesentliche Voraussetzung eine im Normbereich liegende Basissekretion von Testosteron, LH und insbesondere FSH. In 35 Fällen erfolgte die Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Hypothalamus - Hypophysen - Achse mittels des GnRH-Tests (Bolusinjektion von $100 \mu\text{g}$ GnRH und Blutabnahme zum Zeitpunkt 0 und nach 30 Minuten).

In der Mehrzahl der Fälle hatte die Ehefrau bzw. Partnerin eine fachärztliche Untersuchung in Anspruch genommen, bei der aufgrund der Feststellung normaler anatomischer und physiologischer Verhältnisse der Verdacht einer Störung der männlichen Fertilität erhoben wurde.

3.2. Protokoll

Um in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen zu werden, mußten folgende Prämissen erfüllt sein:

- eine mittlere Spermatozoenkonzentration vor Therapie von konstant ≤ 20 Mill./ml (Oligozoospermie)
- in der Anamnese und bei der klinischen Untersuchung keine eindeutige Infertilitätsursache eruierbar
- Vorliegen einer normogonadotropen Hypophysenfunktion, vor allem keine Erhöhung des FSH-Basispiegels
- bei sekundärer Infertilität Unfruchtbarkeit seit mindestens zwei Jahren
- beim weiblichen Partner keine Sterilitätsfaktoren, die als solche für die Kinderlosigkeit verantwortlich zu machen gewesen wären.

Das Ziel der Untersuchung bestand darin, den Fertilitätszustand der Patienten vor Therapie mit demjenigen nach Therapie anhand der Spermioграмmdaten Spermatozoendichte (in Mill./ml), Gesamtzahl der Spermatozoen pro Ejakulat (in Millionen), Gesamtmotilität (in %), Progressivmotilität (in %), Volumen (in ml), pH-Wert und Anteil der normal geformten Samenzellen (in %) zu vergleichen und damit die Effizienz von Tamoxifen zur Therapie der idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie zu überprüfen.

Aus der Zeit vor Tamoxifentherapie standen zu diesem Zweck bei den untersuchten 46 Patienten durchschnittlich zwei Spermio-gramme zur Verfügung, die in dem Zeitraum von drei Monaten bis unmittelbar vor Behandlungsbeginn erstellt wurden.

Zur Bewertung der Behandlungsergebnisse mit einer täglichen Dosis von 20 mg Tamoxifen wurde - im Hinblick auf die Spermato-genesedauer von 74 ± 4 Tagen (21) und die tubuläre Transitzeit von 14 Tagen (53) - der Mittelwert der erhobenen Spermio-gramm-daten drei und sechs Monate nach Therapiebeginn herangezogen.

Dereinwöchige Antiöstrogentest mit täglich 40mg Tamoxifen war vor Beginn der Therapie bei 25 Patienten ($\approx$ 54 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt worden.

Das durch Masturbation gewonnene Ejakulat wurde nach einer Karenzzeit von fünf Tagen nach den Angaben von Schirren (62) im andrologischen Labor der Dermatologischen Klinik der Universität München analysiert. Die Hormonparameter wurden im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München mittels Radioimmunoassays bestimmt.

Allen Patienten wurde ein Fragebogen zugeschickt (siehe Addendum), in dem nähere Angaben über eine eingetretene Schwangerschaft, das Geschlecht und den Gesundheitszustand des Kindes sowie über etwaige Nebenwirkungen erbeten wurden.

3.3. Statistische Auswertung

Die Mediane (Zentralwerte) der Spermiogrammparameter vor Therapie wurden mit den jeweiligen Zentralwerten während bzw. nach Therapie mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen, die Hormonparameter untereinander mittels U-Test von Mann und Whitney (19) verglichen. Ein Niveau von 1 % wurde zum Nachweis einer statistischen Signifikanz angenommen (37). Als Testgrößen wurden (außer beim Alter und dem pH-Wert) nicht Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet, sondern der Median mit Angabe der Reichweite, weil sich wegen der durchgängigen Linkskurve (d.h. wegen Nichtvorliegens einer de-Moivre-Verteilung und dem Auftreten von Null-Werten) eine zu hohe Varianz und damit eine zu große Ungenauigkeit ergeben hätte (24).

3.4. Untersuchungskollektive

Um die Wirkung der Tamoxifentherapie bei unserem Patientengut einschätzen und sie mit den Ergebnissen anderer Autoren in Relation stellen zu können (10, 71, 7, 68, 54, 4, 58, 67, 8, 6, 9, 15, 25, 32, 35), wurden statistische Berechnungen bei folgenden Kollektiven durchgeführt:

1. Gesamtkollektiv (n=46)
2. Differenzierung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen:
 - a. Spermatozoendichte vor Therapie:
< 10Mill./ml (n=35)
 - b. Spermatozoendichte vor Therapie:
>10Mill./ml (n=11)
3. Unterscheidung des Gesamtkollektivs nach zwei Gruppen:
 - a. Tamoxifentest vor Therapie durchgeführt (n=25)
 - b. Tamoxifentest vor Therapie nicht durchgeführt (n=21)
4. Unterteilung des Kollektivs mit Tamoxifentest in (4, 8):
 - a. "Responder":
Spermatozoendichteanstieg nach Therapie: $\geq 50\%$ (n=12)
 - b. "Nonresponder":
Spermatozoendichteanstieg nach Therapie: $< 50\%$ (n=13)
5. Bildung zweier Gruppen nach hormonellen Kriterien, deren unterschiedliches Verhalten beim Tamoxifentest prognostisch verwertbar ist:
 - a. "Tamoxifenpositive" Gruppe (n=12):
Gruppe mit gleichbleibendem oder sinkendem FSH im Serum, was auf ein positives Therapieergebnis schließen läßt.
 - b. "Tamoxifennegative" Gruppe (n=15):
Gruppe mit steigender FSH-Inkretion, was auf ein negatives Therapieergebnis hindeutet.

6. Darüberhinaus wurden die Stimulationsfaktoren für LH und FSH beim Gonadotropin-Releasing-Hormon-Test, aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Kollektiven und unter Hinzuziehung einer Vergleichsgruppe von Patienten mit Normozoospermie, untereinander verglichen.
7. Patienten, deren jeweilige Partnerinnen während oder nach der Tamoxifentherapie schwanger wurden und entbanden (Väter, n=7), werden bezüglich Spermiogramm- und Hormonveränderungen bei Therapie den "Nichtvätern" (n=19) gegenübergestellt. Entsprechend werden "Väter" und "Nichtväter" mit der Anti-östrogentherapie vorausgegangenem Tamoxifentest (n=4 bzw. 10) miteinander verglichen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Spermiogrammparameter

4.1.1. Gesamtkollektiv

Um das Verteilungsmuster der untersuchten Spermiogrammdaten jeweils vor und nach Therapie anhand der Richtgröße Spermatozoenkonzentration (in Mill./ml) erkennen zu können, wurde für das Gesamtkollektiv folgendes Säulendiagramm erstellt (Abb. 3a):

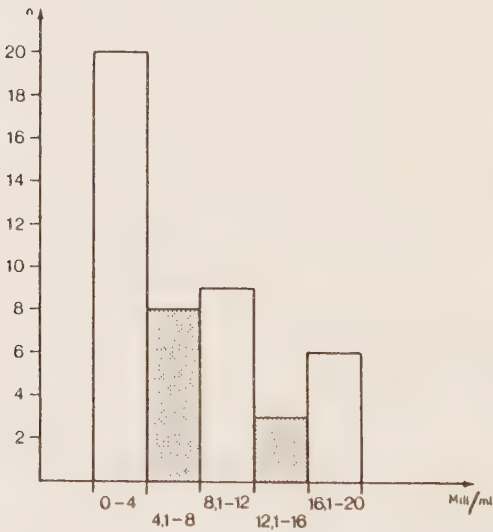


Abb. 3a: Verteilung der Spermatozoenkonzentration des Gesamtkollektivs vor Therapie (n=46)

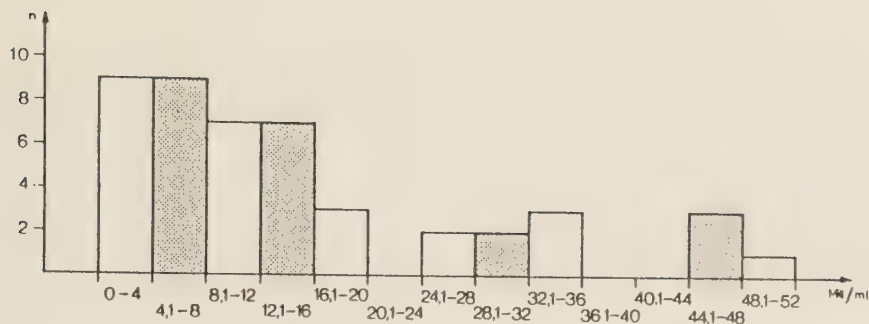


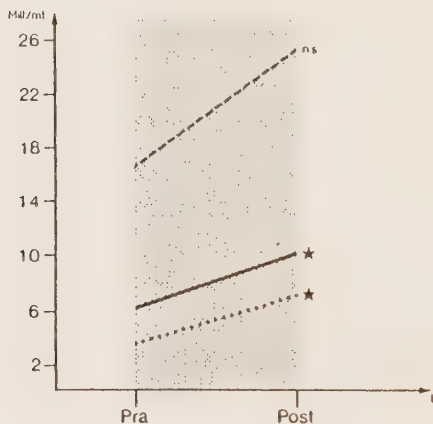
Abb. 3b: Verteilung des Gesamtkollektivs nach Therapie (n=46)

Durch die Tamoxifenbehandlung verringerte sich also die Anzahl der Patienten mit einer Dichte von ≤ 20 Mill./ml um ein Viertel von 46 auf 35; d.h. 11 Patienten (24%) überschreiten diese Schwelle und fallen nach WHO-Definition nicht mehr unter das Symptom Oligozoospermie. Vier Patienten überspringen sogar die 40-Millionen-Marke.

In 33 Fällen (72%) kann ein Anstieg der Spermatozoendichte beobachtet werden, wobei als geringste Zunahme ein Wert von 15,4% (von 7,8 auf 9,0 Mill./ml) und als größte 3666,7% (von 1,2 auf 45,2 Mill./ml) errechnet wurde (Durchschnittswert: 65%; siehe Abb. 3b).

4.1.1.1. Differenzierung des Gesamtkollektivs nach Spermiedichte

Unterteilt man das Gesamtkollektiv in eine Gruppe, deren Spermatozoenkonzentration vor Therapie weniger als 10 Mill./ml (Kollektiv A) betrug und eine weitere mit einer Dichte zwischen 10 und 20 Mill./ml (Kollektiv B), so kann man beim Kollektiv A eine Steigerung der Spermatozoendichte nach Therapie um 106%, und bei Kollektiv B um 52% beobachten (Abb. 4 und Tab. 1)



..... Kollektiv A: Dichte vor Therapie <10 Mill./ml
 ----- Kollektiv B: Dichte vor Therapie >10<20 Mill./ml
 ————— Gesamtkollektiv
 n.s. = nicht signifikant
 ★ = $p < 0,01$

Abb. 4: Zunahme der Spermatozoenkonzentration nach Tamoxifen-therapie

	n	vor Therapie Median (m.Reichweite)	nach Therapie Median (m.Reichweite)	Steige- rungs- rate
Koll. A	35	3,4 (0,3 - 9,8)	7,0 (0,2 - 45,2)	106%
Koll. B	11	16,6 (10,9 - 20,3)	25,3 (9,4 - 50,5)	52%

Tab. 1: Veränderung der Spermatozoendichte nach Tamoxifenbehandlung bei einer Dichte von $<10\text{Mill./ml}$ (Kollektiv A) bzw. $>10\text{Mill./ml}$ (Kollektiv B) vor Therapie; Signifikanzniveau bei Kollektiv A: $p<0,01$.

Im Kollektiv A erreichen vier von 35 Patienten (11%) und im Kollektiv B 7 von 11 Patienten (64%) "normale" Spermatozoendichtewerte von $\geq 20\text{Mill./ml}$.

4.1.1.2. Differenzierung des Gesamtkollektivs nach Patienten mit und ohne Tamoxifentest

Unterteilt man das Gesamtkollektiv in eine Gruppe, bei der vor Beginn der Therapie der Tamoxifentest durchgeführt wurde und eine zweite, bei der das Ansprechen auf Tamoxifen nicht geprüft wurde, so ergeben sich die in Abb. 5 a und 5b wiedergegebenen Spermatozoendichteverteilungen.

Diese Untersuchungen zeigen, daß sie die jeweiligen Kollektive in ihrer Verteilung nicht prinzipiell unterscheiden und dadurch Vergleichbarkeit gegeben ist.

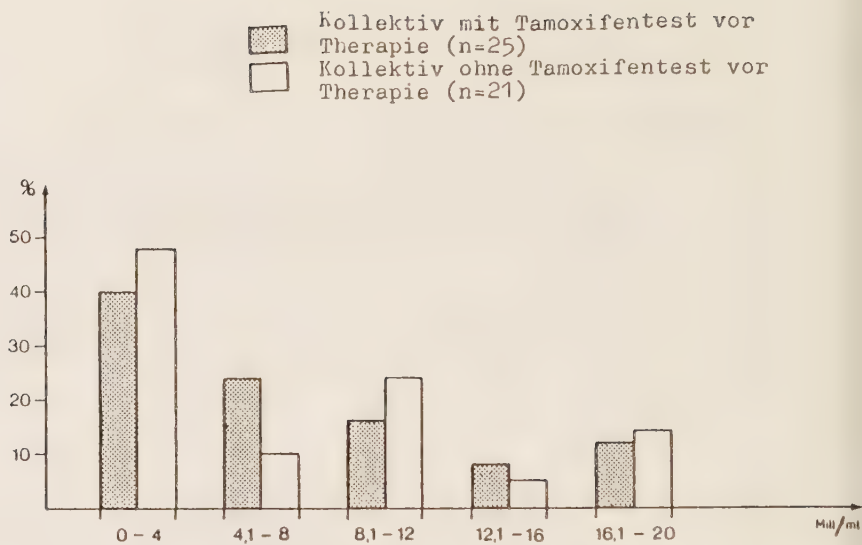


Abb. 5a: Verteilung der Spermatozoendichte vor Therapie

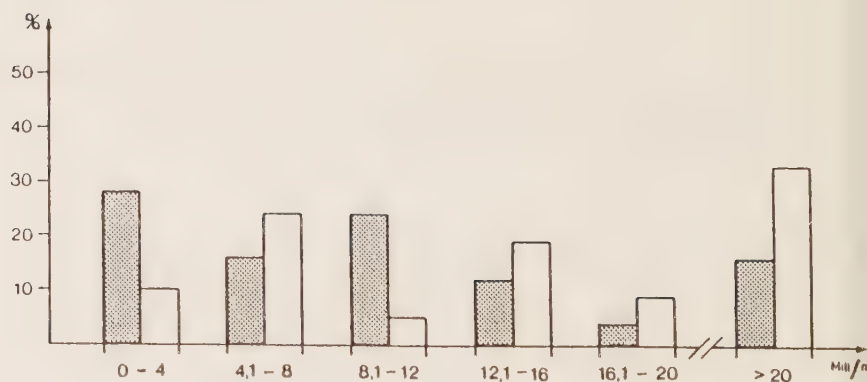


Abb.55b: Verteilung der Spermatozoendichte nach Therapie
(wegen Vergleichbarkeit untereinander in % angegeben)

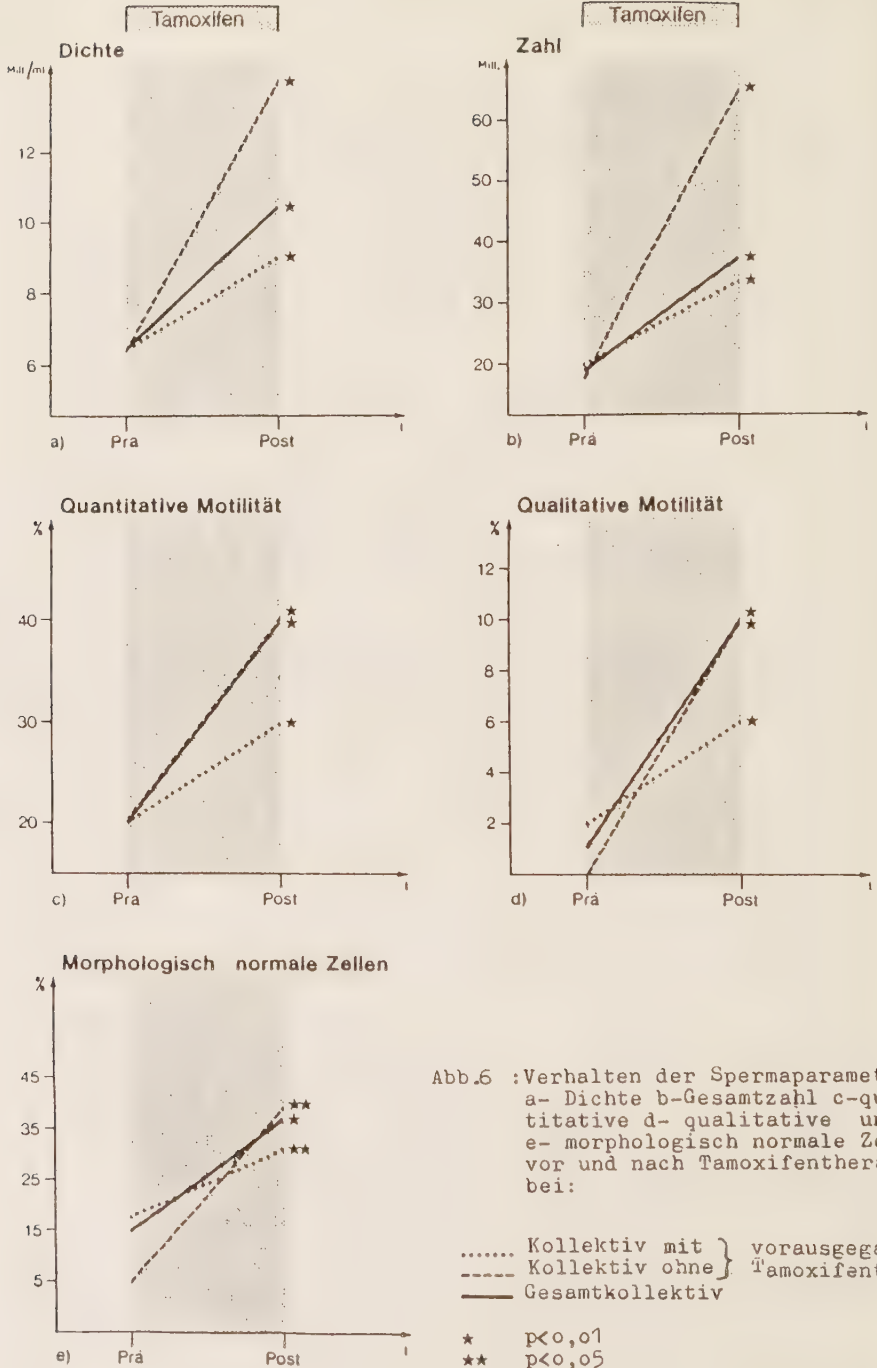
In den folgenden Diagrammen (Abb. 6) werden die Mediane der Spermiogrammparameter Spermatozoendichte und -gesamtzahl, quantitative und qualitative Spermatozoenmotilität sowie der Prozentsatz morphologisch normal konfigurierter Zellen jeweils vor und nach Therapie gegenübergestellt; als Vergleichsgruppe dienen wiederum das Gesamtkollektiv sowie die Kollektive mit (n=25) und ohne Tamoxifentest (n=21).

Als Normalwerte werden folgende Bereiche zugrundegelegt:

- Spermatozoendichte: 20 - 250 Mill./ml
- quantitative Motilität: $\geq 60\%$
- Progressivmotilität: $\geq 40\%$
- normal geformte Zellen: $\geq 60\%$
- Ejakulationsvolumen: 2 - 6ml
- pH-Wert: 7,0 - 7,8

Es wurde darauf verzichtet, den Anteil an pathologisch geformten Spermatozoen gesondert zu betrachten, weil er sich gegenständig zum Prozentsatz der morphologisch normalen Zellen verhält und von daher abgeleitet werden kann.

Die Einzeldaten der Diagramme von Abbildung 6 sind in Tabelle 2 (S. 21) aufgelistet.



	Dichte (Mill./ml)			Zahl (Mill./Ejakulat)			Quantitative Motilität (%)			Progressiv- motilität (%)			Morphologisch normale Zellen (%)			pH-Wert			Ejakulat- volumen (ml)		
	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate in %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- faktor	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Mittelwert (Standardabw.)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p
Vor Therapie	Gesamt- kollektiv	6,2 (0,4-20,3)		19,2 (0,6-66,9)	2,0 (0-60)		1 (0-42)	15 (0-70)		7,8 ±0,2			3,6 (1,4-7,3)			7,8 ±0,2			3,6 (1,4-7,3)		
	Kollektiv mit Tamoxifen- test	6,2 (0,3-20,3)		19,9 (0,6-66,9)	2,0 (0-60)		2 (0-42)	18 (0-70)		7,8 ±0,2			3,6 (1,9-7,3)			7,8 ±0,2			3,6 (1,9-7,3)		
	Kollektiv ohne Tamoxifen- test	6,2 (1,2-19,4)		18,8 (2,4-62,2)	2,0 (0-50)		0 (0-30)	5 (0-65)		7,8 ±0,2			3,5 (1,4-6,6)			7,8 ±0,2			3,5 (1,4-6,6)		
Nach Therapie	Gesamt- kollektiv	10,2 (0,2-50,5)	65	37,7 (0,7-207,6)	96	40 (0-58)	10 (0-40)	37 (0-72)	0,01	7,7 ±0,2		n.s.	3,7 (1,1-7,2)	3	n.s.	7,7 ±0,2			3,7 (1,1-7,2)	3	n.s.
	Kollektiv mit Tamoxifen- test	9,0 (0,5-50,5)	45	32,7 (2,4-207,6)	64	30 (0-58)	6 (0-40)	31 (0-66)	0,01	7,7 ±0,2		n.s.	3,5 (1,1-7,2)	3	n.s.	7,7 ±0,2			3,5 (1,1-7,2)	3	n.s.
	Kollektiv ohne Tamoxifen- test	14,0 (0,2-45,2)	126	64,8 (0,7-155,2)	245	40 (0-55)	10 (0-30)	39 (0-72)	0,05	7,7 ±0,2		n.s.	3,9 (1,8-7,0)	11	n.s.	7,7 ±0,2			3,9 (1,8-7,0)	11	n.s.

Tab. 2 System. Zusammenstellung der Spermioyaramparameter beim Gesamtkollektiv (n= 46) und dessen Unterteilung in ein Kollektiv mit Tamoxifenfest vor der Antilöstrogentherapie (n= 25) und einem Kollektiv ohne Tamoxifenfest (n= 21) - jeweils vor und nach Therapie.

Bei allen oben dargestellten Befunden (Abb. 6 und Tab. 2) - außer beim pH-Wert und dem Ejakulatvolumen - zeigen sich signifikante Steigerungen nach drei- bis fünfmonatiger Behandlung mit dem Östrogenantagonisten Tamoxifen. Der Prozentsatz an normal geformten Zellen bei Tamoxifentest- und Restkollektiv und die Progressivmotilität beim Restkollektiv ändern sich nur fraglich signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 2 dient vor allem dazu, Ergebnisse aus der gleichen Klinik zu reproduzieren (57, 58) und Resultate anderer Autoren vergleichend zu würdigen.

4.1.2. Kollektiv mit Tamoxifentest

4.1.2.1. "Responder" - "Nonresponder"

In den Abbildungen 7 und 8 sowie Tab. 3 wird das Patientengut, bei dem der Antiöstrogentest durchgeführt wurde, nach den Therapieergebnissen in Responder und Nonresponder differenziert: Responder werden definiert als Patienten, bei denen die Zunahme der Spermatozoenkonzentration $> 50\%$ im Vergleich zum Vor-Therapie-Wert beträgt, Nonresponder sollen einen Anstieg um $< 50\%$ aufweisen.

Untersuchungsgrößen sind wiederum neben der Dichte Gesamtzahl, quantitative und qualitative Motilität sowie der Anteil an morphologisch normalen (= normal geformten) Zellen.

Abb. 7 gibt einen Überblick über das unterschiedliche Verteilungsmuster dieser Kollektive vor und nach Therapie.

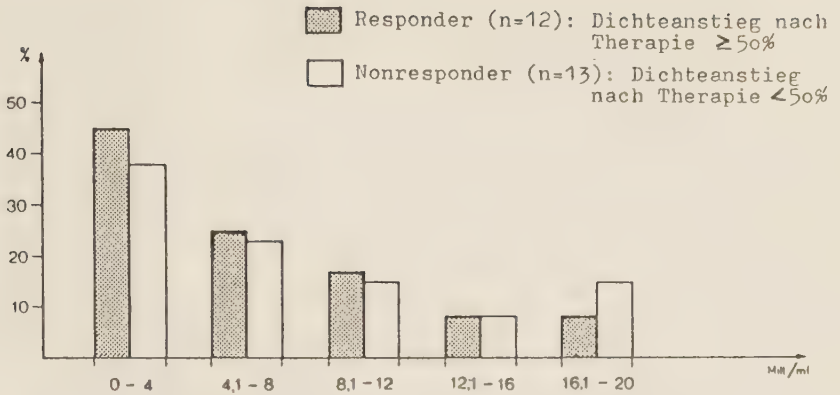


Abb. 7a : Verteilung der Spermatozoendichte vor Therapie

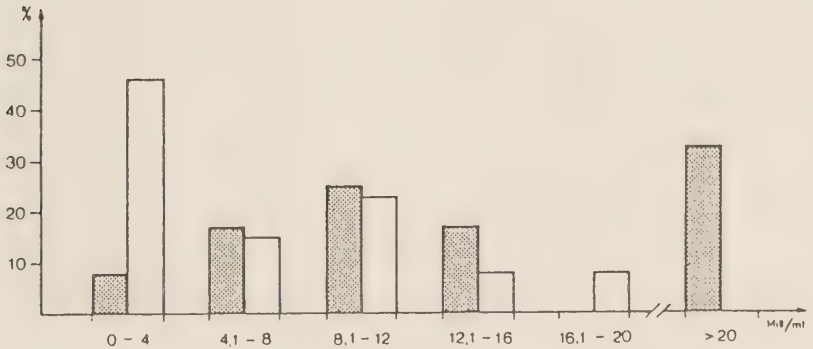


Abb. 7b : Verteilung der Spermatozoendichte nach Therapie

Während die Verteilung vor Therapie bei beiden Gesamtheiten fast identisch ist und ihren Schwerpunkt im Bereich von 0 - 4 Mill./ml Ejakulat besitzt, fächert sie sich nach Therapie bei den Respondern auf mit Betonung des Bereichs > 20 Mill./ml. Bei den Nonrespondern fällt auf, daß sich das Verteilungsspektrum nur minimal im Lauf der Antiöstrogentherapie ändert (Abb. 7).

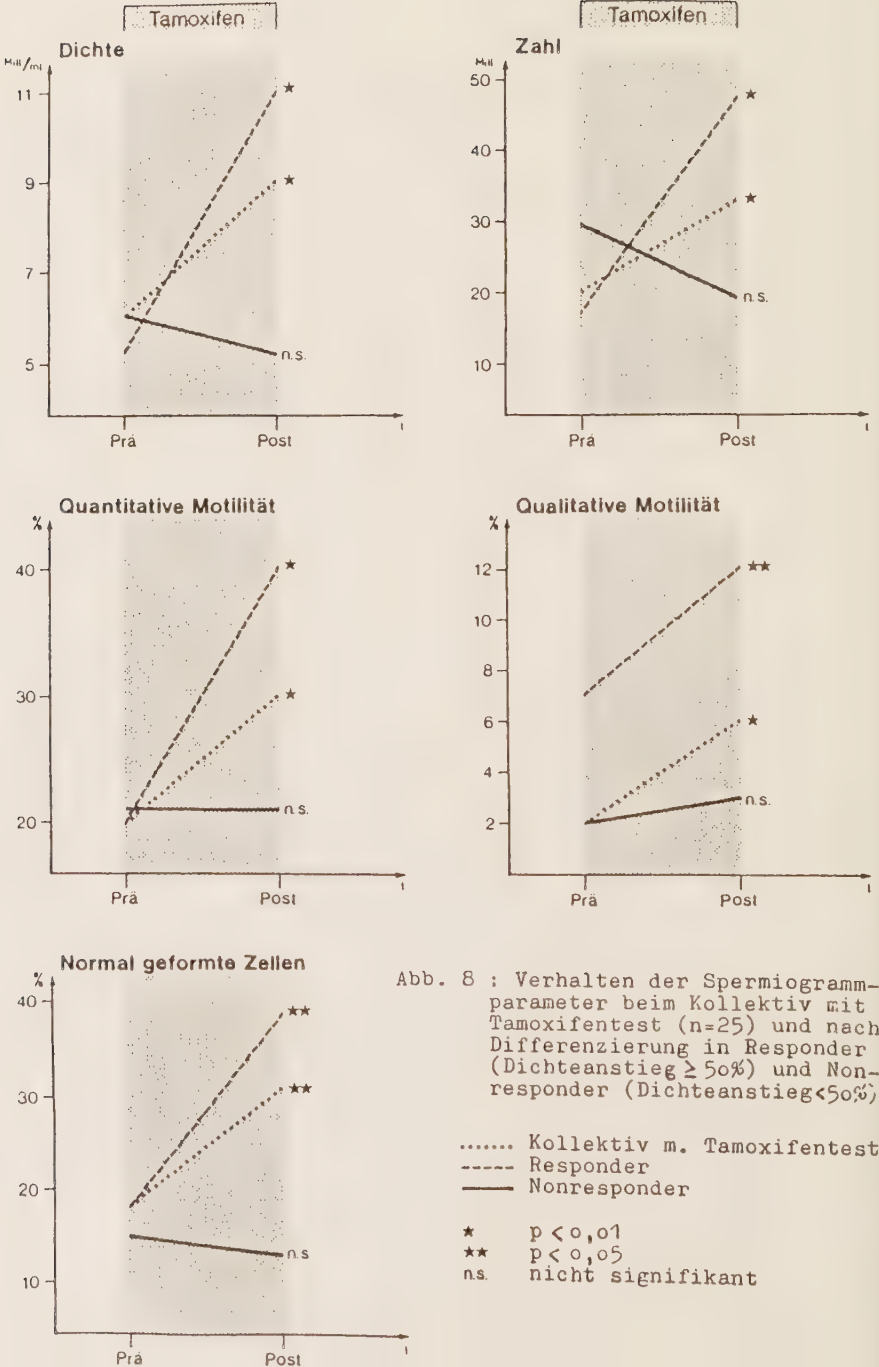


Abb. 8 : Verhalten der Spermogrammparameter beim Kollektiv mit Tamoxifentest ($n=25$) und nach Differenzierung in Responder (Dichteanstieg $\geq 50\%$) und Nonresponder (Dichteanstieg $< 50\%$)

	Dichte (Mill./ml)			Zahl (Mill./Ejakulat)			Quantitative Mottilität (%)			Progressiv- mottilität (%)			normal geform- te Zellen (%)			pH-Wert			Ejakulat- Volumen (ml)		
	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate in %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Mittelwert (Standardabw.)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p
Vor Therapie	Kollektiv mit Tamoxi- fenfest	6,2 (0,3- 20,3)		19,9 (0,6- 66,9)		20 (0-60)	2 (0-42)	18 (0-70)	7,8 ± 0,2	3,6 (1,9- 7,3)											
	Res- ponder	5,3 (0,3- 20,3)		17,0 (0,6- 66,9)		20 (0-60)	7 (0-42)	18 (0-70)	7,9 ± 0,2	3,3 (2,1- 5,9)											
	Non- res- ponder	6,2 (0,8- 17,6)		29,6 (3,5- 48,7)		21 (0-60)	2 (0-30)	15 (0-56)	7,7 ± 0,1	4,4 (1,9- 7,3)											
	Norm- bereich	20 - 250				2 60	2 40	2 60	7,0 - 7,8	2 - 6											
Nach Therapie	Kollektiv mit Tamoxi- fenfest	9,0 (0,5- 50,5)	45↑ (0,01)	32,7 (2,4- 207,6)	64↑ (0,01)	30 (0-56)	6 (0-40)	31 (0-56)	7,7 ± 0,2	3,5 (1,1- 7,2)											
	Res- ponder	11,0 (1,5- 50,5)	108↑ (0,01)	46,8 (3,4- 207,6)	175↑ (0,01)	40 (1-56)	12 (0-40)	38 (0-59)	7,8 ± 0,2	3,4 (2,2- 7,2)											
	Non- res- ponder	5,5 (0,5- 17,2)	11↓ n.s.	18,8 (2,4- 14,6)	36↓ n.s.	21 (0-55)	3 (0-33)	13 (0-66)	7,6 ± 0,1	3,8 (1,1- 7,0)											
	Norm- bereich	20 - 250				2 60	2 40	2 60	7,0 - 7,8	2 - 6											

Tab.3 Zusammenstellung der Spermioqrammefunde beim Kollektiv mit vorausgegangenem Tamoxifenfest sowie bei Respondern - und Nonrespondern
Nähere Erläuterungen siehe Text.

Tab. 3 stellt die systematische Auflistung aller untersuchten Spermioqrammdataen vor und nach Therapie bei denjenigen Patienten dar, bei denen der Antiöstrogentherapie ein Tamoxifenest vorausgegangen war und die nach drei- bis fünfmonatiger Tamoxifenapplikation mit einem Anstieg der Spermatozoendichte um <50% (Nonresponder; n=13) reagierten. Zu Vergleichszwecken wurde das Kollektiv mit vorausgegangenem Tamoxifenest, also Responder und Nonresponder zusammen, nochmals mitaufgenommen.

Alle Responder und - wie schon oben erwähnt - das gesamte Testkollektiv weisen hinsichtlich der Zunahme von Konzentration, Gesamtzahl, quantitativer und qualitativer Beweglichkeit sowie der Zahl normal geformter Zellen signifikante Werte auf; der pH-Wert des Seminalplasmas und das Ejakulatvolumen verharren auf gleichem Niveau und befinden sich durchgehend im Normbereich.

Abgesehen von einem grenzwertig signifikanten Absinken des Ejakulatvolumens nach Therapie werden bei den Nonrespondern keinerlei Änderung besagter Spermioqrammwerte sichtbar.

4.2. Hormonparameter

4.2.1. Tamoxifentest

Vergleicht man die nach einer Tamoxifentherapie meßbaren Spermogrammparameter der Responder und Nonresponder (Abb. 8 und Tab. 3) mit den Ergebnissen der jeweiligen Tamoxifentests - d.h. mit den Hormonveränderungen, die sich nach siebentägiger probatorischer Einnahme des Medikaments vor Beginn der eigentlichen Behandlung zeigen - so konnten für Testosteron (T), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) folgende Werte ermittelt werden (Abb. 9):

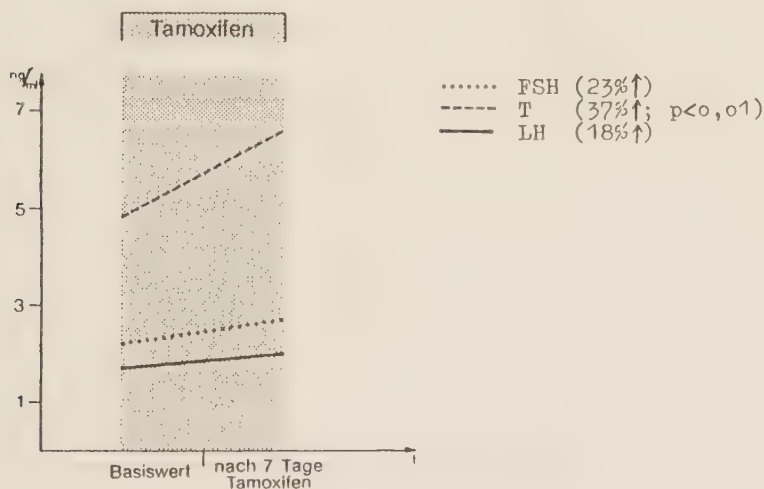


Abb. 9: Hormonveränderungen beim Tamoxifentest; d.h. nach siebentägiger Einnahme von täglich 40mg Tamoxifen oral; n=25 (T = Testosteron, FSH = Follikelstimulierendes Hormon, LH = Luteinisierendes Hormon)

Als normale Basiswerte figurieren dabei folgende Bereiche:

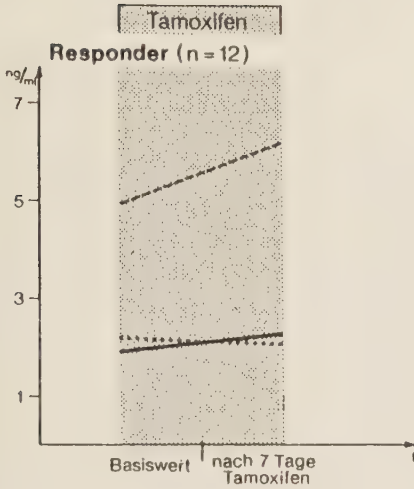
- Testosteron 3,0 - 10,0 ng/ml
- LH jeweils 0,9 - 3,5 ng/ml
- FSH

Beim Tamoxifentest kommt also ein synchroner Anstieg von Testosteron und den beiden Gonadotropinen zur Beobachtung. Diese Aussage muß jedoch für letztere dahingehend eingeschränkt werden, daß von einem signifikanten Unterschied zwischen zwei jeweils nur einmal bestimmten Hormonwerten nur dann gesprochen werden kann, wenn er mehr als 30% beträgt (69). Unter dieser Prämisse zeigt sich nur der T - Spiegel signifikant erhöht.

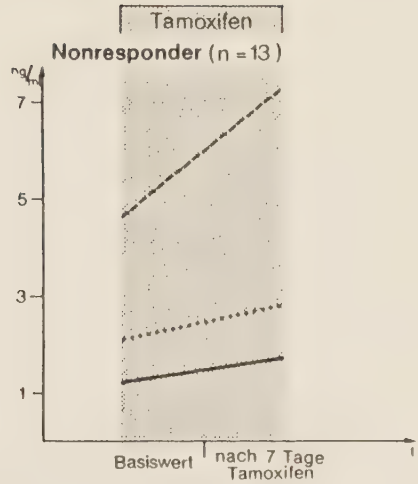
4.2.2. Responder - Nonresponder

Nach Differenzierung gemäß Spermatozoendichtekriterien (siehe S.22 und Abb. 8) ergibt sich die in Abbildung 10 dargestellte hormonelle Situation im Antiöstrogentest.

Legt man auch hier das statistische Kriterium an, daß bei zwei Hormonwertbestimmungen (vorher - nachher) erst eine Veränderung um mindestens ein Drittel es erlaubt, von einem signifikanten Unterschied zu sprechen, so zeigt sich bezüglich der Ausgangslage bei den Respondern keine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Hormonspiegel - nur T scheint (fraglich) erhöht zu sein. Anders bei den Nonrespondern: Sowohl T als auch FSH und LH erfüllen dieses Kriterium und liegen mit 59% bzw. 33% und 42% oberhalb dieser Grenze. (Die Erhöhung des LH-Spiegels ist jedoch von vornherein statistisch nicht signifikant.)



..... FSH (5%↓; n.s.)
 ----- T (27%↑; p<0,01)
 ————— LH (16%↑; n.s.)



FSH (33%↑; p<0,01)
 T (59%↑; p<0,01)
 LH (42%↑; n.s.)

Abb. 10 Tamoxifentest bei Respondern (Dichteanstieg im Spermio-
 gramm >50%) und Nonrespondern (Dichteanstieg <50%);
 T = Testosteron

In Tabelle 4 (S. 30) werden oben dargestellte Ergebnisse in
 einer Übersicht zusammengefaßt.

		Kollektiv mit Tamoxifentest (n=25)	"Responder" (n=12)	"Nonresponder" (n=13)
Basiswert	Testo- steron ng/ml	4,8 (2,0 - 12,1)	4,9 (2,2 - 9,6)	4,6 (2,0 - 12,1)
	LH ng/ml	1,7 (0,8 - 3,2)	1,9 (1,3 - 3,2)	1,2 (0,8 - 2,9)
	FSH ng/ml	2,2 (1,1 - 3,8)	2,2 (1,2 - 3,8)	2,1 (1,1 - 3,3)
nach Tamoxifentest	Testo- steron ng/ml	6,6 (2,0 - 18,1)	6,2 (2,4 - 18,1)	7,3 (2,0 - 12,5)
	LH ng/ml	2,0 (0,8 - 7,7)	2,2 (1,5 - 5,0)	1,7 (0,8 - 7,7)
	FSH ng/ml	2,7 (1,1 - 6,1)	2,1 (1,1 - 6,1)	2,8 (1,1 - 5,5)
Anstieg/ Abfall und Signifikanz	Testo- steron	37% ↑ p<0,01	27% ↑ p<0,01	59% ↑ p<0,01
	LH	18% ↑ p<0,01	16% ↑ n.s.	42% ↑ n.s.
	FSH	23% ↑ p<0,01	5% ↓ n.s.	33% ↑ p<0,01

Tab. 4 Hormonparameter beim Tamoxifentest mit Angabe der Veränderungen in % sowie der Signifikanzniveaus (Wilcoxon-Test, einseitig); errechnet wurden die jeweiligen Mediane unter Angabe der Stichprobenreichweite; Einteilung in Responder und Nonresponder nach o.g. Kriterien

Dieses Ergebnis kann so interpretiert werden, daß sich Responder resp. Nonresponder hinsichtlich des FSH-Spiegels unterscheiden: Fünfprozentiger, jedoch nicht signifikanter Abfall bei den Respondern und 33%ige Zunahme bei den Nonrespondern.

4.2.3. Tamoxifenpositives und tamoxifennegatives Kollektiv

Die Kollektive wurden nun retrospektiv im Sinn einer Spermatozoendichteerhöhung bzw. eines -abfalls nach Therapie unter Betrachtung der sich im Tamoxifentest zeigenden Gonadotropin- und Testosteronveränderungen (Abb. 9 und 10) aufgeschlüsselt; gleichzeitig wurde versucht, anhand der Ergebnisse prospektiv, also nach der endokrinen Reaktionslage im Tamoxifentest, auf die zu erwartenden Resultate zu schließen.

Unter Einbeziehung der Dynamik des FSH-Spiegels bei diesem Test im Sinne eines prognostischen Kriteriums wurde folgende Hypothese aufgestellt: Bleibt der FSH-Wert auf gleichem Niveau oder sinkt er, so besteht Aussicht auf Therapieerfolg im Sinn einer Spermaqualitätsverbesserung; steigt er an, so ist diese Aussicht gering und weist auf ein Therapieversagen hin.

Unter dieser Annahme wurden aus dem Tamoxifentestkollektiv folgende zwei Gruppen gebildet:

1. tamoxifenpositive Gruppe: FSH-Spiegel bleibt im Antiöstrogentest gleich oder sinkt (n=12)
2. tamoxifennegative Gruppe: FSH steigt während des Antiöstrogentest um mindestens 30% (n=15)

Siehe Tab. 5 (S. 32)

		Kollektiv mit Tamoxifentest (n=25)	Tamoxifen- positives Kollektiv (n=12)	Tamoxifen- negatives Kollektiv (n=15)
Basiswerte	Testo- steron ng/ml	4,8 (2,0 - 12,1)	5,7 (3,4 - 9,6)	4,6 (2,0 - 12,1)
	LH ng/ml	1,7 (0,8 - 3,2)	1,8 (0,8 - 3,2)	1,4 (0,9 - 2,2)
	FSH ng/ml	2,2 (1,1 - 3,8)	2,2 (1,2 - 3,1)	2,1 (1,2 - 3,8)
nach Tamoxifentest	Testo- steron ng/ml	6,6 (2,0 - 18,1)	7,2 (2,4 - 12,5)	6,6 (2,0 - 18,1)
	LH ng/ml	2,0 (0,8 - 7,7)	1,8 (0,8 - 2,8)	2,2 (1,0 - 5,0)
	FSH ng/ml	2,7 (1,1 - 6,1)	2,0 (1,1 - 3,1)	3,0 (1,7 - 6,1)
Anstieg / Abfall	Testo- steron	37% ↑ p<0,01	26% ↑ p<0,05	43% ↑ p<0,01
	LH	18% ↑ p<0,01	∅	57% ↑ p<0,01
	FSH	23% ↑ p<0,01	9 % ↓	43% ↑

Tab. 5 Gegenüberstellung der vor und nach Tamoxifentest gemessenen Hormonparameter für T, LH, und FSH beim Kollektiv mit Tamoxifentest und dem tamoxifenpositiven bzw. -negativen Kollektiv

Die graphische Darstellung von Tabelle 5 gibt
Abb.11 wieder:

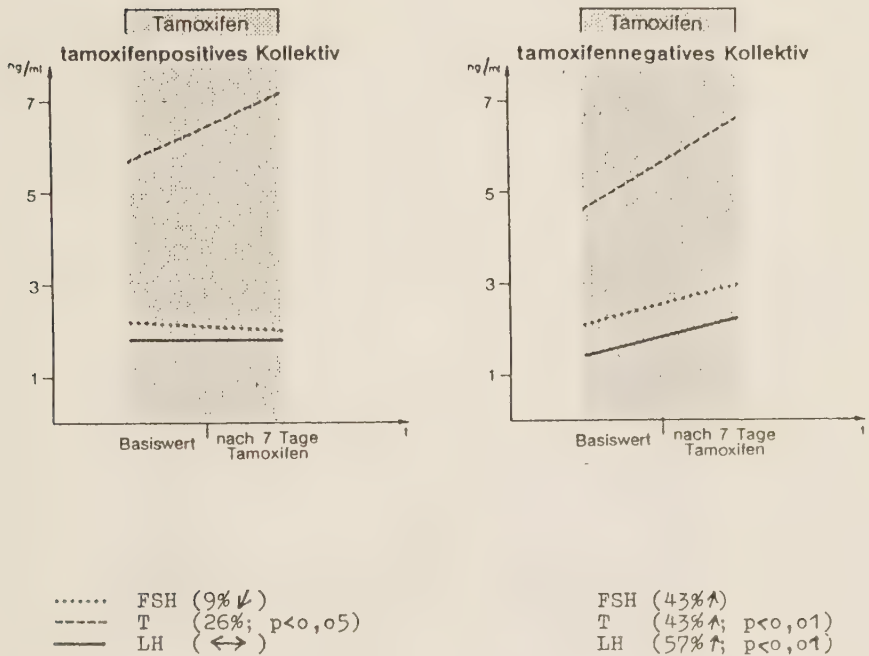
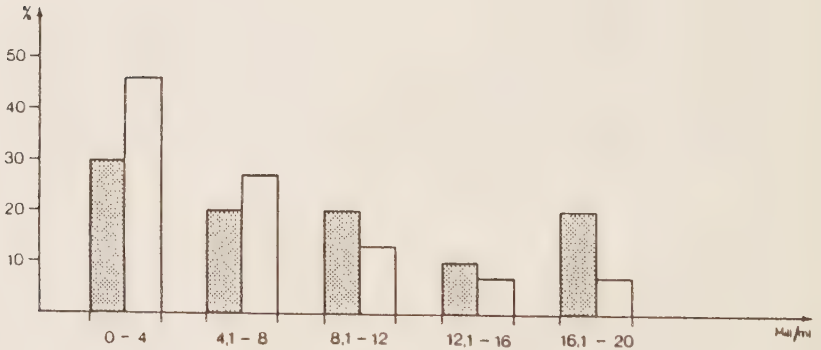
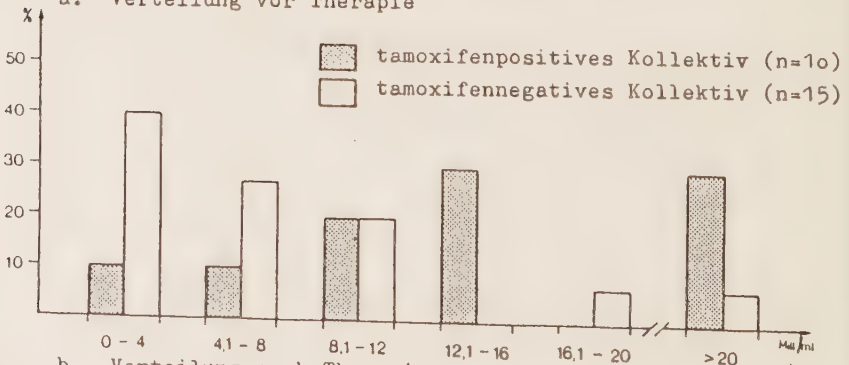


Abb. 11 Erläuterung siehe Text

Das scheinbare Paradoxon, daß das tamoxifenpositive Kollektiv im Vergleich zum tamoxifennegativen im Antiöstrogentest praktisch keinen Anstieg bzw. Abfall der Hormonspiegel aufweist, löst sich beim Betrachten der Spermiogrammparameter auf (Abb. 12 u. 13 und Tab. 6). Dazu wird in den folgenden Diagrammen das jeweilige Verteilungsmuster (Abb. 12) sowie das unterschiedliche Ansprechen auf die Tamoxifentherapie am Beispiel der Spermatozoenkonzentration, der Gesamtzahl, der quantitativen und qualitativen Motilität und des Gehalts an normal geformten Zellen gezeigt. Zusätzlich erscheinen in Abb. 13 zu Vergleichszwecken die Werte des Tamoxifentestkollektivs sowie des Gesamtkollektivs.



a. Verteilung vor Therapie



b. Verteilung nach Therapie

Abb. 12 Prozentuale Verteilung der Spermatozoenkonzentration beim tamoxifenpositiven und -negativen Kollektiv, jeweils vor und nach Therapie

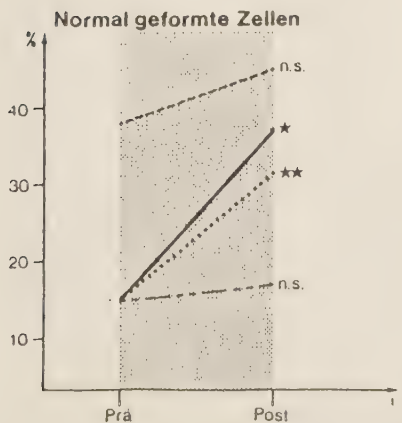
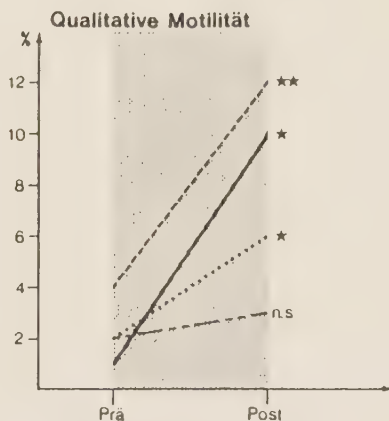
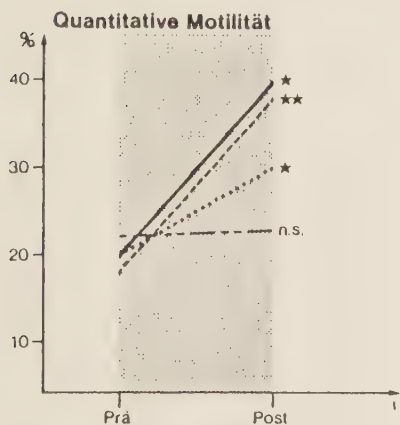
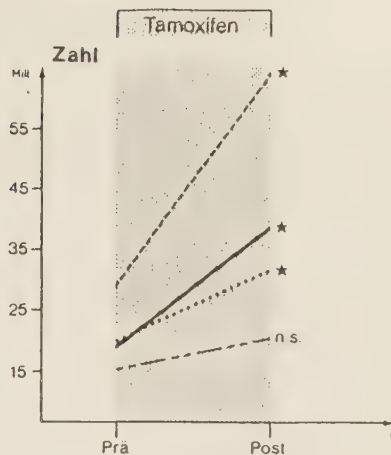
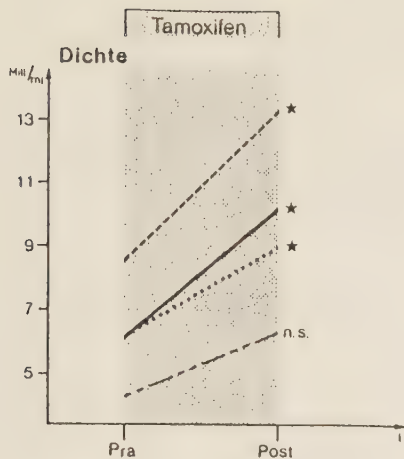


Abb. 13

Erklärung siehe nächste Seite

- Kollektiv mit Tamoxifentest
- tamoxifenpositive Gruppe
- .-.- tamoxifennegative Gruppe
- Gesamtkollektiv
- ★ $p < 0,01$
- ★★ $p < 0,05$
- ns. nicht signifikant

Legende zur Abbildung von Seite 35:

Abb. 13 a-e Spermioigrammparameter der tamoxifenpositiven sowie der tamoxifennegativen Gruppe im Vergleich zum Kollektiv mit vorausgegangenem Tamoxifentest und zum Gesamtkollektiv. Angegeben sind die Werte vor (prä) und nach (post) Therapie

In der folgenden Übersicht (Tab. 6) werden die in obigen Abbildungen graphisch dargestellten Ergebnisse nochmals tabellarisch aufgelistet:

	Dichte (Mill./ml)	Steigerungs- rate in %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Mittelwert Standardabw.	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p	Median (Reichweite)	Steigerungs- rate %	Signifikanz- niveau p
	Zahl (Mill./Ejakula- t)																	
Vor Therapie	Kollektiv mit Tamoxifen- test	6,2 (0,3- 20,3)			19,9 (0,6- 66,9)		20 (0-60)			2 (0-42)			18 (0-70)			7,8 ± 0,2		
	tamoxi- fenposi- tive Gruppe	8,6 (0,8- 20,3)			29,3 (3,0- 66,9)		18 (0-60)			4 (0-42)			38 (0-70)			7,8 ± 0,1		
	tamoxi- fen-nega- tive Gruppe	4,3 (0,4- 17,9)			15,5 (0,6- 47,7)		22 (0-60)			2 (0-30)			15 (0-52)			7,8 ± 0,2		
	Kollektiv mit Tamoxifen- test	9,0 (0,5- 50,5)			32,7 (2,4- 207,6)		30 (0-58)			6 (0-40)			31 (0-66)			7,7 ± 0,2		
Nach Therapie	tamoxi- fenposi- tive Gruppe	13,3 (1,4- 50,5)			65,4 (4,9- 168,7)		38 (1-58)			12 (0-40)			45 (0-59)			7,8 ± 0,2		
	tamoxi- fen-nega- tive Gruppe	6,2 (0,5- 28,0)			20,3 (2,0- 207,6)		23 (0-55)			3 (0-33)			17 (0-66)			7,7 ± 0,2		
	Kollektiv mit Tamoxifen- test	44↑	n.s.		31	n.s.		↑	n.s.	50	n.s.		13	n.s.		3,5 (1,1- 7,2)	3↓	n.s.
	Kollektiv mit Tamoxifen- test	44↑	n.s.		31	n.s.		↑	n.s.	50	n.s.		13	n.s.		3,5 (1,1- 7,2)	3↓	n.s.

Tab.6 Systematische Zusammenstellung der Spermioagrambefunde vor und nach Therapie bei der Tamoxifenpositiven (d.h. kein FSH-Anstieg im Antilöstrogentest), der Tamoxifennegativen (d.h. signifikanter FSH-Anstieg im Antilöstrogentest) und im Vergleich dazu das gesamte Kollektiv mit Tamoxifentest.

Bereits bei den Initialbefunden wird ein leichtes Überwiegen des tamoxifennegativen Kollektivs in den unteren Dichtebereichen sichtbar, was sich nach Therapie zu einem beinahe reziproken Verteilungsmuster ausweitete (Abb. 12).

Die quantitativen und qualitativen Verbesserungen der Spermio-grammbefunde (Abb. 13 u. Tab. 6) lassen sich zusammenfassend folgendermaßen beschreiben: In der tamoxifenpositiven Gruppe nehmen sowohl die Gesamtzahl als auch die Dichte hochsignifikant zu; für die quantitative und die qualitative Motilität ergibt sich eine fragliche ($p < 0,05$) und für den Prozentsatz an normal geformten Zellen keine signifikante Verbesserung. Die Veränderungen im tamoxifennegativen Kollektiv sind durchwegs nicht signifikant, was bedeutet, daß eine Tamoxifentherapie bei dieser Gruppe als nicht erfolgversprechend im Sinn einer Spermaqualitätsverbesserung angesehen werden kann.

Beachtenswert scheint ferner noch, daß das Kollektiv aller untersuchten Patienten (Gesamtkollektiv) bei allen Parametern eine der tamoxifenpositiven Gruppe parallele, wenn auch nicht identische Veränderungscharakteristik aufweist.

4.2.4. GnRH - Test

Der zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Hypothalamus - Hypophysen - Gonaden - Achse verwendete Gonadotropin-Releasing-Hormon - Test erbrachte (aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kollektiven und unter Verwendung einer Vergleichsgruppe mit Normozoospermie³) die in Tabelle 7 aufgelisteten Ergebnisse.

³ Diese Gruppe (n=17) war zwar wegen längerdauernder Kinderlosigkeit in die andrologische Sprechstunde gekommen, bei der Sperma- und Hormonanalyse hatten sich jedoch keine pathologischen Auffälligkeiten gezeigt

	Basishormonwerte				GnRH - Test	
	T ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml	LH	FSH	Stimulationsfaktoren
Gesamtkollektiv (n=34)	5,0 (2,0 - 12,1)	1,7 (0,7 - 3,2)	2,2 (1,2 - 4,3)	5,2 (2,2 - 14,8)	1,7 (1,2 - 3,4)	
Kollektiv mit Tamoxifen- test (n=18)	4,8 (2,0 - 12,1)	1,7 (0,8 - 3,2)	2,2 (1,1 - 3,8)	6,0 (2,5 - 15,9)	1,6 (1,2 - 3,4)	
Kollektiv ohne Tamoxi- fenfest (n=16)	5,4 (2,6 - 11,1)	1,7 (0,7 - 3,2)	2,3 (1,2 - 4,3)	4,6 (2,2 - 14,8)	1,7 (1,2 - 3,1)	
"Responder" (n=9)	4,9 (2,2 - 9,6)	1,9 (1,3 - 3,2)	2,2 (1,2 - 3,8)	5,3 (2,5 - 14,8)	1,6 (1,3 - 2,9)	
"Nonresponder" (n=9)	4,6 (2,0 - 12,1)	1,2 (0,8 - 2,9)	2,1 (1,1 - 3,3)	6,4 (2,7 - 15,9)	1,7 (1,2 - 3,4)	
tamoxifenpositive Gruppe (n=7)	5,7 (3,4 - 9,6)	1,8 (0,8 - 3,2)	2,2 (1,2 - 3,1)	4,9 (2,5 - 6,9)	1,6 (1,2 - 3,2)	
tamoxifennegative Gruppe (n=11)	4,6 (2,0 - 12,1)	1,4 (0,9 - 2,2)	2,1 (1,2 - 3,8)	7,3 (2,7 - 14,8)	1,7 (1,4 - 3,4)	
Kollektiv mit Normo- zoospermie (n=17)	4,4 (1,9 - 6,4)	1,7 (0,9 - 4,0)	2,1 (0,9 - 3,3)	4,5 (2,1 - 7,4)	1,6 (1,1 - 2,2)	

Tab. 7 Basishormonwerte und Stimulationsfaktoren beim GnRH-Test. Berechnet wurde der Median mit Angabe der Reichweite. n gibt die jeweilige Anzahl derjenigen Patienten an, bei denen der Test durchgeführt wurde.

Legen wir den Normbereich der Stimulationsfaktoren für LH und FSH auf 2 - 5 bzw. 1,5 - 2 fest, so ergibt sich sowohl für die Gruppe der Nonresponder wie für das tamoxifennegative Kollektiv eine Überstimulierbarkeit.

Werden nun diese Stimulationsfaktoren untereinander verglichen, so zeigen sich für das luteinisierende Hormon zwischen der tamoxifenpositiven und der tamoxifennegativen und dem Normozoospermiekollektiv ein deutlicher Unterschied ($p < 0,01$; siehe Tab. 8).

	LH		FSH	
"Responder"	5,3	n.s.	1,6	n.s.
"Nonresponder"	6,4		1,7	
tamoxifenpos.	4,9	$p < 0,05$	1,6	n.s.
tamoxifenneg.	7,3		1,7	
Normozoospermie	4,5	$p < 0,01$	1,6	n.s.

Tab.8 Unterschiede in der Stimulierbarkeit (ausgedrückt in Stimulationsfaktoren) von LH und FSH im GnRH-Test; (U-Test von Wilcoxon, Mann and Whitney) n.s.=nicht signifikant

Das Kollektiv, das im Antiöstrogentest mit einem signifikanten LH-Anstieg reagiert (siehe Tab. 4 und Abb. 10), weist auch beim GnRH-Test eine vergleichsweise erhöhte Stimulierbarkeit auf - was jedoch nicht zu einer verbesserten Spermaqualität führt. Responder und Nonresponder unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht voneinander.

Im Verhalten des Follikelstimulierenden Hormons können bezüglich der jeweiligen Kollektive keinerlei Unterschiede eruiert werden.

4.3. Schwangerschaften

Von 46 versandten Fragebögen⁴ wurden 26 beantwortet zurückgeschickt, was einer Quote von 57% entspricht. Davon berichten sieben von einer Schwangerschaft bei ihren jeweiligen Partnerinnen innerhalb eines Jahres nach Beginn der Tamoxifentherapie (Schwangerschaftsrate: 27%). Bei 14 Patienten war ein Tamoxifentest der eigentlichen Tamoxifentherapie vorausgegangen. Im Kollektiv mit einer Spermatozoenkonzentration von $<10 \text{ Mill./ml}$ vor Therapie wird eine ähnliche Rate von 30% sichtbar (5 von 17), aus der Gruppe der Patienten mit einer initialen Dichte von $>10 \leq 20 \text{ Mill./ml}$ wurde eine Schwangerschaft in einer Gruppe von drei Patienten gemeldet.

Der Gesundheitszustand der Kinder wurde in allen Fällen als gut bezeichnet; das Verhältnis männlich - weiblich betrug in den gemeldeten Fällen 1:1. Aborte wurden keine bekannt.

In Tab. 10 und Abb. 14 werden Väter und Nichtväter bezüglich SpermioGrammparameter, Hormonbasiswerten und Stimulationsfaktoren beim GnRH-Test gegenübergestellt.

Beim Vergleich Väter - Nichtväter mit vor Therapie durchgeführtem Tamoxifentest (Tab. 9) fällt auf, daß sich die beiden Kollektive im Tamoxifentest im Hinblick auf das Verhalten von Testosteron- und LH-Spiegel nicht wesentlich unterscheiden, wohingegen der FSH-Wert bei den Vätern konstant bleibt und sich bei den Nichtvätern erhöht; dieses Ergebnis entspricht annähernd dem beim tamoxifenpositiven und Responderkollektiv vorgefundenen Befund.

Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß ein eindeutiger Vergleich und eine statistische Wertung wegen der geringen Fallzahl nicht sicher möglich sind.

⁴ siehe Addendum

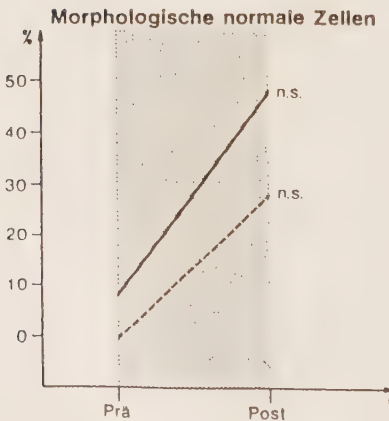
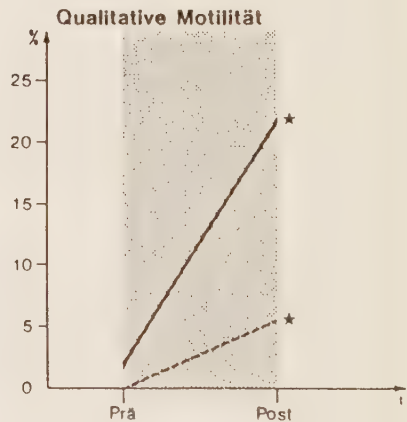
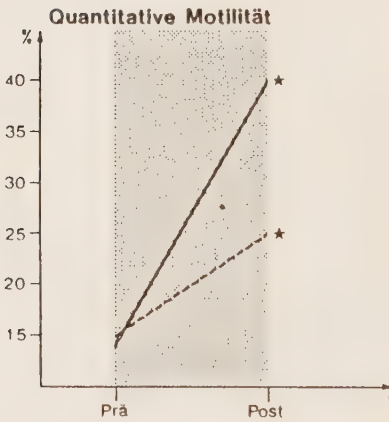
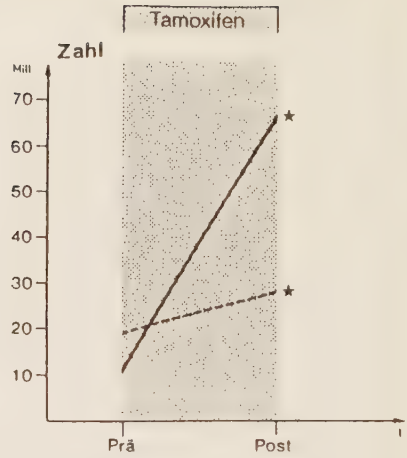
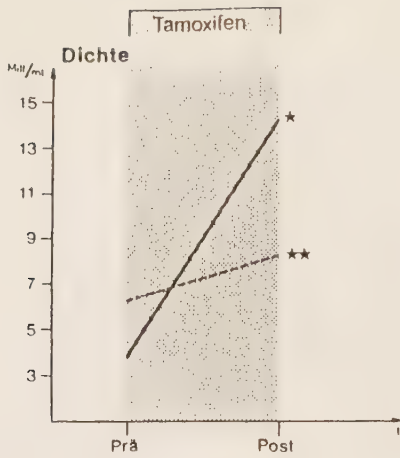


Abb. 14 Verhalten der Spermogrammparameter bei Vätern (n=6) und Nichtvätern (n=18) nach dreimonatiger Tamoxifentherapie

— Väter
 --- Nichtväter

* $p < 0,01$
 ** $p < 0,05$
 n.s. nicht signifikant

	Väter n=4		Nichtväter n=10	
	mit vorausgegangenem Tamoxifentest			
	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
Dichte M-ll/ml	10 (0,3-20,3)	11 (6,3-50,5)	7,7 (0,4-14,6)	6,2 (0,5-47,1)
Zahl M-ll	29,3 (0,6-66,9)	30,9 (20,3-150,1)	15,3 (0,8-55,5)	15,4 (2,0-168,1)
Gesamt- motilität %	33 ($\emptyset$ -50)	45 (10-55)	15 ($\emptyset$ -60)	23 ($\emptyset$ -58)
Progressiv- motilität %	4 ($\emptyset$ -67)	19 ($\emptyset$ -33)	3 ($\emptyset$ -42)	6 ($\emptyset$ -40)
Anteil normal geformter Zellen %	37 ($\emptyset$ -67)	40 (25-58)	10 ($\emptyset$ -70)	19 ($\emptyset$ -57)
pH	7,9 (7,8-8,0)	7,9 (7,8-8,0)	7,8 (7,5-8,0)	7,6 (7,0-8,0)
Volumen ml	3,0 (2,2-3,2)	3,0 (3,0-3,4)	4,1 (1,9-5,9)	3,7 (2,0-5,4)

Tab.9a : Erklärung siehe nächste Seite

		Väter n=4	Nichtväter n=10		
		mit vorausgegangenem Tamoxifentest			
		vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
GnRH-Test Stimulationsfaktor	LH	6,2		5,2	
	FSH	1,7		1,7	
		vor Test	nach Test	vor Test	nach Test
Testosteron ng/ml		3,9 (2,2-5,4)	5,7 (4,4-7,3)	4,9 (2,0-9,6)	5,9 (2,0-12,5)
LH ng/ml		1,9 (1,3-2,9)	2,4 (1,9-5,0)	1,7 (0,8-2,4)	2,1 (1,2-7,7)
FSH ng/ml		2,1 (1,5-2,7)	2,1 (1,8-3,9)	2,2 (1,3-3,3)	2,9 (1,1-5,5)

Tab. 9b

Tab. 9 a und b: Spermiogrammparameter vor und nach Tamoxifen-therapie, Stimulationsfaktoren beim GnRH-Test sowie Hormonveränderungen beim Tamoxifentest bei den Vätern bzw. Nichtvätern, bei denen vor der Antiöstrogentherapie der Tamoxifentest durchgeführt wurde; Angabe des Medians und der Reichweite (wegen der geringen Zahl kein statistischer Vergleich möglich).

		Väter n=7		Nichtväter n=19	
		vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
Dichte	Mill./ml	3,6 (0,3-20,3)	14,1 + (6,3-50,5)	6,2 (0,4-19,4)	8,2 + (0,2-47,1)
Zahl	Mill.	10,8 (0,6-66,9)	65,7 + (20,3-150,1)	18,6 (0,8-61,6)	28,2 ++ (0,8-168,1)
Gesamt- motilität	%	14 (ϕ -50)	40 + (10-55)	15 (ϕ -60)	24 + (ϕ -58)
Progressiv- motilität	%	2 (ϕ -20)	22 + (ϕ -33)	ϕ (ϕ -42)	6 (ϕ -40)
Anteil normal geformter Zellen	%	9 (ϕ -67)	48 n.s. (25-70)	ϕ (ϕ -70)	28 (ϕ -72)
pH		7,9 (σ =0,2)	7,9 (σ =0,2)	7,7 (σ =0,2)	7,6 n.s. (σ =0,3)
Volumen	ml	2,9 (2,0-5,6)	3,1 + (2,5-7,0)	4,0 (1,4-6,6)	3,9 n.s. (1,8-5,4)
GnRH-Test Stimulati- onsfaktor	LH	5,2		4,9	
	FSH	1,6		1,7	
Hormonbasiswerte	Testo- steron ng/ml	4,9 (2,2-9,3)		4,8 (2,0-12,1)	
	LH ng/ml	1,9 (1,3-2,0)		1,7 (0,8-3,2)	
	FSH ng/ml	2,0 (1,2-2,5)		2,3 (1,3-4,3)	

Tab. 10: Spermogrammparameter vor und nach Tamoxifentherapie, Stimulationsfaktoren beim GnRH-Test und Hormonbasiswerte bei Vätern (n=7) und Nichtvätern (n=19); Angabe des Medians und der Reichweite
+ p<0,01
++ p<0,05
n.s.= nicht signifikant

5. DISKUSSION

"Das Ziel der andrologischen Therapie muß sein, die Spermaqualität deutlich zu verbessern oder zu normalisieren, um dadurch die Chance des Eintretens einer Schwangerschaft in einem definierten Zeitraum ... zu erhöhen" (59). Legt man diesen Maßstab an die Ergebnisse unserer Arbeit - d.h. der Überprüfung des Erfolgs einer Tamoxifentherapie bezüglich Spermatozoenquantitäts- und qualitätsverbesserungen, der Erstellung prognostischer Kriterien hierfür sowie der katamnestisch eruierten Schwangerschaftsrate - und berücksichtigt man, daß sich die Subfertilität aller untersuchten Patienten als refraktär gegenüber mehreren vorangegangenen empirischen und z.T. spezifischen Behandlungsversuchen erwiesen hatte, so kann das oben zitierte Postulat wenigstens ansatzweise als erfüllt gelten.

Bevor auf die Ergebnisse näher eingegangen werden soll, müssen zunächst mögliche Fehlerquellen diskutiert werden, die zu einer Beeinträchtigung der Untersuchungsergebnisse führen könnten.

So konnten bei einem Gesamtkollektiv von 46 Patienten in der Mehrzahl der Fälle (n=34) nur zwei statt drei Spermiogramme vor der Therapie und bei 15 Patienten nur ein Spermiogramm drei Monate nach Therapiebeginn statt zwei (im Abstand von drei bzw. sechs Monaten nach Therapiebeginn) ausgewertet werden. Daraus resultiert zwar eine direkte Vergleichbarkeit mit der Möglichkeit einer einfachen statistischen Überprüfung, die Forderung nach Erhärtung der Aussagekraft von Spermaparametern durch wenigstens einmalige Wiederholung bleibt jedoch bei diesen Fällen unerfüllt (16). Darüberhinaus ergeben sich durch die Differenzierung des (sowieso schon nicht sehr großen) Gesamtkollektivs in Teilkollektive zahlenmäßig z.T. sehr kleine Gruppen. Leider fehlt auch ein vergleichbares Kollektiv als Kontrollgruppe - was nur beim Vergleich der GnRH-Stimulationsfaktoren umgangen werden konnte.

Weitere mögliche Kritikpunkte könnten sein: Unregelmäßigkeiten in der Medikamenteneinnahme (ein Problem der "Compliance" - das sich bei längerdauernder Medikation wohl immer stellt), ein Nichteinhalten der fünftägigen Karenzzeit und - auf der Unter-
sucherseite - unterschiedliche Spermaanaysen durch wechselnde MTA's sowie große Streuungen bedingt durch einmalige Hormonbestimmungen ohne Verwendung von gepooltem Serum.

Um diese Störgrößen in den statistischen Berechnungen zu berücksichtigen, wurde das Signifikanzniveau nicht auf das 5%-, sondern auf das 1%-Niveau festgesetzt (24); bei den Hormonparametern wurde darüberhinaus erst eine Veränderung um wenigstens 30% als statistisch signifikant angenommen.

Wegen des Fehlens paralleler Bestimmungen von Testosteron, FSH und LH war es nicht möglich, die auf die Tamoxifentherapie zurückzuführenden Spermiogrammveränderungen mit therapeutisch bedingten Verschiebungen im endokrinen Profil zu korrelieren. Man hätte so die längerfristige endokrine Dynamik in ihrer Beziehung sowohl zur Fertilität als auch zum Tamoxifentest studieren können.

Als Fazit wäre die Durchführung einer prospektiven Doppelblindstudie zu fordern, bei der durch gleichzeitige Sperma- und Hormonbestimmungen eindeutiger Zusammenhänge eruiert werden könnten und der Antiöstrogentest sich als brauchbare Hilfe zur Einschätzung des zu erwartenden Therapieergebnisses verifizieren ließe.

Nun zu den Ergebnissen im einzelnen:

Was die Verteilung der Spermatozoenkonzentration vor und nach Therapie sowie deren unterschiedliche Veränderungscharakteristik je nach Initialbefund betrifft, so fällt die fast durchgehende "Linksbetonung", d.h. eine verhältnismäßige Überrepräsentierung niedriger Dichtegrade auf - sowohl prä- als auch posttherapeutisch. Ausnahmen sind die Responder und das tamoxifenpositive Kollektiv, bei denen sich im Laufe der Therapie eine beinahe spiegelbildliche Entwicklung vollzieht mit dem Ergebnis des prozentualen Überwiegens der Bereiche höherer Dichte (Abb. 7 und 12).

Stellt man das Kollektiv mit prätherapeutischen Dichtewerten von 0,1 - 10 Mill./ml (A) demjenigen mit Werten von 10 - 20 Mill./ml (B) gegenüber, so findet man bei Gruppe A eine doppelt so hohe Zunahme (um 106%; $p < 0,01$) wie bei Gruppe B (52%, nicht signifikant). Dies stimmt gut mit den Ergebnissen von Traub und Thompson (67) überein, die anhand ihres Patientengutes darauf hinweisen, daß sich die besten Therapieresultate bei der schweren Oligozoospermie (< 5 Mill./ml) zeigen, signifikante Verbesserungen aber auch bei der mäßigen Oligozoospermie (5 - 20 Mill./ml) erzielt werden können, während keinerlei Veränderung bei einem Vergleichskollektiv mit Normozoospermie sichtbar werden. Diese Befunde werden von Buvat und Mitarbeitern (8) bestätigt, die für die Gruppe mit einem Basiswert von 0,1 - 10 Mill./ml eine Zunahme der Spermatozoendichte nach Therapie um 100 %, für die Gruppe von 10 - 40 Mill./ml um 50% und für diejenige mit einem noch höheren prätherapeutischen Wert keinerlei Wirkung nachweisen können.

Die Chance ist jedoch sehr gering, eine Basalkonzentration von < 5 Mill./ml mit einer Tamoxifentherapie auf ein normales Niveau von > 20 Mill./ml zu bringen (10).

Vergleicht man die Ergebnisse der eigenen Studie mit denen der Literatur, so finden sich für subfertile Männer die in Tab. 11 zusammengestellten Ergebnisse.

Untersucher	Nach 3 - 5 monatiger Therapie								
	n	Dichte Mill./ml	Gesamtzahl Mill.	quant. Motilität %	qual. Motilität %	normal geformte Zellen	pH-Wert	Ejakulat vol.	Schwangerschaftsrate %
Comhaire 1976 (10)	15 ^①	↑	↑	↔	↔		↔	↔	15
Willis und Mitarbeiter 1977 (71)	9 ^②	↔							
Vermeulen u. Comhaire 1978 (68)	21 ^③	↑			↔				
Ruiz-Velasco und Mitarbeiter 1980 (54)			↑	↑	↑				37
Traub u. Thompson 1981 (67)	19 ^④		↑						21
Bartsch u. Scheiber 1981 (4)	38 ^⑤	↑			↑				19 ^⑦
Schill u. Landthaler 1981 (58)	33	↑	↑	↑	↔	↔		↔	38
Buvat u. Mitarbeiter 1982 (8)	80	↑		↑		↔			31
Frajese u. Mitarbeiter 1983 (15)	15 ^⑥		↑	↔				↔	
Buvat 1983 (9)	25	↑	↑	↔		↔		↔	40
Jecht u. Mitarbeiter 1983 (25)	80	↔							
Lunglmayr u. Mitarbeiter 1983 (35)			↑	↔		↔			29
eigenes Patientengut	46	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	27

↔ keine signifikante Änderung
 ↑ signifikante Zunahme

Tab. 11: Erläuterung siehe nächste Seite

Bisher veröffentlichte Therapieergebnisse mit Tamoxifen: Zusammenstellung der Spermioigrammparameter und der Schwangerschaftsraten mit Angabe der statistischen Wahrscheinlichkeit

Tab. 11: Erläuterung

- 1 incl. Fälle mit sekundärer Oligozoospermie
- 2 Tamoxifendosierung: 10 mg/die
- 3 von den 21 beschriebenen Fällen kamen nur die in Betracht, die vor Therapie einen normalen FSH-Basalspiegel und eine Spermienzahl von 20 Mill./ml aufwiesen (n=12)
- 4 Anzahl der Patienten mit gemäßigter und schwerer Oligozoospermie
- 5 bezieht sich nur auf Responder
- 6 Doppelblindstudie; Auswahlkriterien: Patienten haben niedrigen FSH-Spiegel und eine subnormale Reaktion im GnRH-Test
- 7 Schwangerschaftsrate bezogen auf die Gruppe der Responder: 28%

Die Zusammenstellung der Literatur läßt erkennen, daß sich die Tamoxifentherapie hauptsächlich günstig auswirkt auf die Spermatozoenkonzentration, die Spermatozoengesamtzahl im Ejakulat und - mit Einschränkung - auf die Globalmotilität. Zwei Arbeitsgruppen konnten keine signifikante Spermatozoendichteerhöhung beobachten (71, 25), was als Hinweis auf die Ineffizienz einer Behandlung in niedriger Dosierung mit täglich 10mg Tamoxifen über sechs Monate gedeutet wurde (71); drei weitere Arbeitsgruppen beschränkten sich auf die Feststellung einer signifikanten Erhöhung der Gesamtspermatozoenzahl ohne Erwähnung der Spermatozoenkonzentration (67, 15, 35).

Eine Erhöhung der Zahl beweglicher Spermatozoen konnte in einer früheren Studie aus der Münchner Dermatologischen Universitätsklinik (58), durch Untersuchungen von Buvat und Mitarbeitern (8), Ruiz-Velasco und Mitarbeitern (54) und im eigenen Patientengut nachgewiesen werden, wogegen vier andere Arbeitsgruppen eine Verbesserung der Spermatozoenmotilität durch die Tamoxifentherapie nicht beobachten konnten (10, 9, 15, 35). Im eigenen Untersuchungsgut verbessert sich darüberhinaus der Anteil

der progressiv beweglichen Samenzellen, was die Ergebnisse von Bartsch und Scheiber (4) und Ruiz-Velasco und Mitarbeitern (54) bestätigt. Auch die Zahl der normal geformten Zellen stieg deutlich an. Eine Auswirkung auf den pH-Wert und auf das Ejakulatvolumen wurde nicht beschrieben.

Bei 25 Patienten unseres Untersuchungsguts (54%) war der Tamoxifentest der eigentlichen Therapie vorausgegangen. Beim Vergleich Responder - Nonresponder nach entsprechender Differenzierung des Kollektivs mit vorausgegangenem Tamoxifentest konnten die Ergebnisse von Bartsch und Scheiber (4) im wesentlichen bestätigt werden: Spermatozoendichte und -motilität weisen nach einer drei- bis sechsmonatigen Tamoxifentherapie eindeutige Unterschiede dahingehend auf, daß sich besagte Parameter bei den Respondern signifikant erhöhen, bei den Nonrespondern jedoch auf prätherapeutischem Niveau verharren. Auch alle anderen Befunde außer pH-Wert und Ejakulatvolumen differieren grundlegend (siehe Abb. 7 und 8 und Tab. 3).

Wichtig war die Differenzierung in Responder und Nonresponder deswegen, weil sie die Voraussetzung bildete zur Erkennung des Hormonprofils, das im Antiöstrogentest als prognostisches Mittel bezüglich des Therapieerfolges Verwendung finden soll.

Um die Hormon- und Spermiogrammparameter miteinander zu korrelieren, mußten alle Patientenkollektive Androgenbasiswerte im Normbereich aufweisen und über eine normogonadotrope Hypophysenvorderlappen-Situation verfügen, so daß die Voraussetzung für eine normogonadotrope Oligozoospermie gegeben war.

In GnRH-Test konnte in 10 Fällen eine deutliche Überstimulierbarkeit der LH-Inkretion mit einem durchschnittlichen Stimulationsfaktor von 7,8 nachgewiesen werden, die restlichen 8 wiesen Stimulationsfaktoren im Normbereich auf. Die Patienten mit einem erhöhten Steigerungsindex sind vor allem in der tamoxifennegativen Gruppe zu finden (siehe Tab. 7 und 8), was

auf eine latente, an den Basisgonadotropinwerten nicht erkennbare, hypothalamische Insuffizienz hindeuten könnte. Die Angaben von Butt und Mitarbeitern (7), die bei der Gegenüberstellung von gesunden Erwachsenen und Patienten mit Oligozoospermie einen signifikanten Unterschied in der Stimulierbarkeit von LH und FSH, einschließlich eines erhöhten FSH-Basalwertes im Kollektiv mit Oligozoospermie fanden, konnten wir nicht bestätigen.

Möglicherweise ist gerade der letztgenannte Befund ein Grund für das enttäuschende Therapieergebnis dieser Arbeitsgruppe.

Einschränkend muß dem aber hinzugefügt werden, daß dem LH-Spiegel aufgrund seiner weiten Fluktuation nur eine beschränkte Aussagekraft attestiert werden kann (38, 34).

Im sog. Antiöstrogentest soll die normale Funktionsfähigkeit des Hypothalamus dadurch nachgewiesen werden können, daß das Hypothalamus - Hypophysen-System durch Besetzung von Östrogenrezeptoren aktiviert und so vermehrt GnRH sezerniert wird. Bei einem gesunden Individuum würde konsekutiv T, FSH und LH ansteigen und damit die Intaktheit des hormonellen Regelkreises auf zentralnervöser Ebene anzeigen.

Auf den ersten Blick schien das auch bei unseren Patienten der Fall zu sein: Die siebentägige Einnahme von 40 mg Tamoxifen führte zu einer durchschnittlichen T-Erhöhung um 37 % ($p < 0,01$) und zu einer FSH- und LH-Steigerung von 23 resp. 18 % (siehe Abb. 9).

Nach Aufspaltung des Tamoxifenkollektivs in Responder und Nonresponder ergeben sich jedoch eindeutige Unterschiede (Abb. 10): T steigt bei beiden Gruppen signifikant an - bei den Respondern grenzwertig um 27%, bei den Nonrespondern hochsignifikant um durchschnittlich 59%; im Gegensatz dazu verändert sich LH in beiden Gruppen nicht signifikant, wohingegen FSH ausschließlich bei den Nonrespondern um ein Drittel ansteigt.

Möglicherweise könnte das ein Hinweis darauf sein, daß Nonresponder keine Beeinträchtigung auf hypothalamischer, sondern auf gonadaler Ebene aufweisen, was zur Folge hätte, daß weder die Spermatozoenproduktion noch die Inhibinsynthese (und damit die FSH-Inhibierung) in Gang käme.

Beim Vergleich mit früheren Veröffentlichungen bestand die Schwierigkeit, daß ein Tamoxifentest entweder nicht durchgeführt oder als solcher nicht systematisch ausgewertet worden war. Deshalb wurden die Hormonbefunde, die jeweils nach ein- bis zweiwöchiger Therapie erhoben worden waren, mit den Werten aus unserem Tamoxifentest verglichen. Hormonbestimmungen zu diesem frühen Zeitpunkt wurden selten durchgeführt; üblicherweise begannen derartige Kontrollen erst nach einem Monat.

In diesem Sinn vergleichbare Untersuchungen führten Vermeulen und Comhaire (68), Bartsch und Scheiber (3, 4) und Buvat und Mitarbeiter (9) durch, wobei sie (und das gilt auch für eine gesunde Kontrollgruppe <68>) übereinstimmend von erhöhtem T, FSH und LH berichten. Im Gegensatz dazu steht der Befund von Willis und Mitarbeitern (71), der in einer gesunden Kontrollgruppe nach einwöchiger Einnahme von 10mg Tamoxifen gleichbleibende LH- und FSH-Werte, jedoch ansteigendes T feststellte.

Als fast identisch mit unseren Ergebnissen im Tamoxifentest erweisen sich die Befunde, die Buvat und Mitarbeiter (8) nach zweiwöchiger Therapie erhoben: Im Gesamtkollektiv beobachteten sie ein signifikantes Ansteigen von T und FSH und ein nichtsignifikantes Ansteigen von LH. Nach Differenzierung in Responder und Nonresponder ("amélioration" resp. "pas d'amélioration") wurde bei ersteren zwar eine signifikante T-, nicht jedoch FSH- und LH-Steigerung, bei den Nonrespondern signifikante Erhöhung des T- und FSH-Spiegels bei ausbleibender Zunahme des LH-Werts beobachtet.

Es kann somit festgestellt werden, daß bei allen Arbeitsgruppen eine Erhöhung des T-Spiegels im Serum nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu verhalten sich die Gonadotropinspiegel unterschiedlich.

Weil T generell ansteigt und LH in allen Kollektiven immer unverändert bleibt, erschien es naheliegend, Tamoxifenkollektive anhand des FSH-Spiegels in ein "tamoxifenpositives" (FSH bleibt gleich oder sinkt) und ein "tamoxifennegatives" Kollektiv (FSH-Spiegel steigt im Antiöstrogentest) zu unterteilen (siehe Abb. 11 und Tab. 5).

Die daraufhin in den Spermiogrammen sichtbar werdenden Ergebnisse (eindeutige Unterschiede in Gesamtzahl, Konzentration, quantitativer und Progressivmotilität, während sich im tamoxifennegativen Kollektiv keine signifikante Änderung der Spermaparameter ergaben) werfen die Frage auf, ob nicht ein nur mäßiger Anstieg des T und unveränderte Gonadotropinwerte eine gute Reagibilität auf ein Antiöstrogen signalisieren. Das stünde in Einklang mit den Berichten von Willis und Mitarbeitern über eine Testgruppe von Gesunden (71) und von Buvat und Mitarbeitern (8), wobei letztere jedoch der Ansicht sind, aufgrund dieses Reaktionsschemas könne man Responder und Nonresponder nicht klar voneinander trennen.

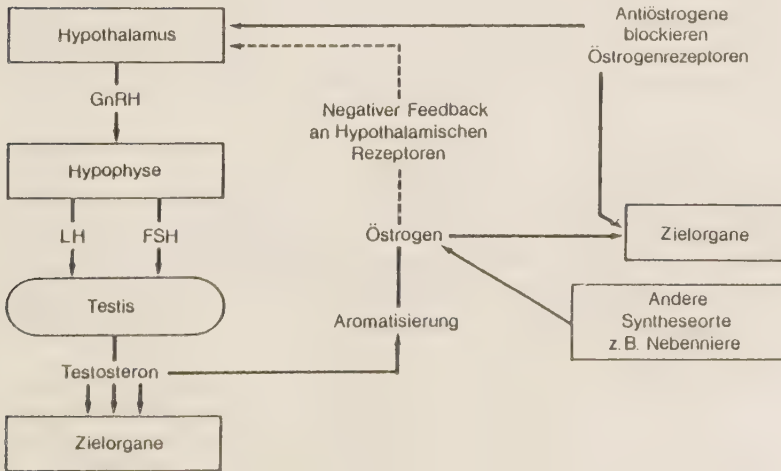
Thomas bezeichnet ein ausgeprägtes Ansteigen von Testosteron und FSH nach einmonatiger Gabe von 50mg Clomiphen 3x wöchentlich als Zeichen einer fehlenden Reagibilität und führt die Therapie nur fort, wenn diese Hormonparameter sich nicht wesentlich vom Ausgangswert unterscheiden (66a).

Die positiven Wirkungen einer längerfristigen, d.h. mindestens dreimonatigen Tamoxifenmedikation in einer Dosierung von 20mg/die auf die Spermatozoendichte und -zahl werden in der Literatur übereinstimmend - außer bei Willis und Mitarbeitern (71) und Jecht und Mitarbeitern (25) - hervorgehoben. Anders verhält es sich mit der Einschätzung der endokrinen Wirkung und

der Interpretation von Hormonbefunden, die während der Therapie erhoben wurden. In allen bisherigen Veröffentlichungen (außer 15) der in Tab. 11 aufgelisteten Arbeitsgruppen wird zwar über LH, FSH und T-Erhöhen nach längerdauernder Therapie berichtet, widersprüchlich sind die Angaben aber - neben den unterschiedlichen Befunden bei kurzdauernder Applikation - hinsichtlich des Zeitpunktes der Plateaubildung und des Abfalls im Serum.

Die These, Tamoxifen wirke über die Besetzung hypothalamischer Östrogenrezeptoren und der konsekutiven Verstärkung der Gonadotropinfreisetzung ausschließlich im ZNS (10, 32), kann vor diesem Hintergrund nicht zugestimmt werden. In jüngerer Zeit wird zunehmend betont, daß sich die Wirkung auch am Zielort, den Gonaden, manifestiere (49, 11) und deshalb Plasmahormonstudien kein guter Indikator seien für die Effekte auf zellulärer und subzellulärer Ebene (49). Eine Stimulation der Spermatogenese wäre somit über eine Erhöhung der intratestikulären Testosteronkonzentration, eine Aktivierung der Sertoli-Zellen und/oder eine Sensibilisierung bezüglich der Gonadotropinwirkung denkbar.

Abb. 15 zeigt als Überblick das vermutliche Wirkungsschema eines Östrogenantagonisten beim Mann. Nach Patterson (49)



Erste Hinweise auf ein peripheres Geschehen geben Willis und Mitarbeiter, die nach kurzfristiger Tamoxifengabe einen T- und Östrogenanstieg ohne adäquate vorausgehende oder synchrone Gonadotropinerhöhung beobachteten. Dieser Befund kann folgendermaßen gedeutet werden: 1. vorübergehende Änderungen in der LH- und FSH-Inkretion als möglicher Grund für eine Steigerung der gonadalen Steroidproduktion entziehen sich dem Nachweis; 2. Tamoxifen stimuliert die Gonaden direkt und 3. es ändert deren Ansprechbarkeit auf die Gonadotropine (71). Buvat und Mitarbeiter (8) betonen, daß in 25% ihrer Fälle eine T-Erhöhung im Serum der von LH vorausgegangen wäre. Der Androgenspiegel habe sich daraufhin auf einem Plateau eingependelt, während der LH-Wert gesunken wäre. Im übrigen konnte keine signifikante Korrelation zwischen LH- und T-Anstieg gefunden werden. Aufgrund der fehlenden Stimulierbarkeit im GnRH-Test während Tamoxifentherapie sowie der fehlenden Androgenerhöhung postulieren Frajese und Mitarbeiter (15) eine mögliche "direkte Wirkung" von Tamoxifen auf die Testes.

Unter dieser Voraussetzung könnte - neben dem Feedback auf hypothalamischem Niveau - ein zweiter Rückkoppelungsmechanismus auf testikulärer Ebene in Betracht gezogen werden. Dieser Regelkreis scheint sich via 17 β -Östradiol abzuspielen, wobei das in den Sertoli-Zellen aus dem Androgen durch Aromatisierung synthetisierte Hormon (44) über eine lokale Wirkung die Testosteron-Inkretion der Leydig-Zellen hemmt (27). Dieser lokale Mechanismus besteht in der Blockierung des Syntheseschritts von Progesteron zu 17 - Hydroxyprogesteron sowie von 17 - Hydroxyprogesteron zu Androstendion mit konsekutiver Verminderung des Syntheseendproduktes Testosteron (63).

Tamoxifen scheint in der Lage zu sein, diese enzymatischen Blocks aufzuheben, das Phänomen der Leydig-Zell-Desensibilisierung durch LH zu reduzieren und so die Sensibilität gegenüber den Gonadotropinen zu erhöhen (63, 9). Tamoxifen interferiert also sowohl im kurzen Regelkreis auf testikulärer Ebene als

auch im Feedback der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Ergänzend bleibt noch hinzuzufügen, daß durch Antiöstrogene zwar eine östrogenvermittelte, nicht jedoch eine rein testosteronabhängige LH-Suppression antagonisiert wird, was auf einen zusätzlichen Rückkoppelungsmechanismus über Dihydrotestosteron hindeutet (72).

Möglicherweise kann die T-Erhöhung sowie das Ausbleiben einer Gonadotropinerhöhung in der Initialphase der Therapie bzw. im Antiöstrogentest (bei unserem Patientenkollektiv) als Zeichen einer normalen gonadalen Reaktionsfähigkeit gewertet werden, wobei vermutlich über Inhibin die FSH-Synthese bzw. -Ausschüttung reguliert wird. Nonresponder wären dazu nicht in der Lage.

Bei längerem Therapieverlauf treten bezüglich der Hormonparameter keine Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern auf, was nach Bartsch und Scheiber (4) eine Prognose im Hinblick auf den Therapieerfolg unmöglich macht. Andererseits konnte aber auch die Beobachtung gemacht werden, daß eine Verminderung von FSH im Serum während Therapie mit einem Anstieg der Spermatozoenkonzentration einhergeht (68). Dieser Sachverhalt könnte ebenfalls mit der Wirkung von Inhibin erklärt werden (52).

Es gibt mittlerweile vielversprechende Ansätze, dieses - vermutlich nicht - steroidale -Agens (36) nachzuweisen und zu synthetisieren (42, 28, 55, 70, 2). Die genaue Natur dieses Gonadotropinhemmers konnte aber bis dato nicht geklärt werden.

Letztlich könnte nur die Bestimmung von T und Steroidmetaboliten im Hodengewebe vor, während und nach Tamoxifentherapie die Kontroverse beenden, wie groß jeweils der Anteil cerebraler bzw. testikulärer Mechanismen an der östrogenantagonistischen Wirkung ist (14). Das aber verbietet sich aus ethischen Gründen.

Nach unseren Ergebnissen könnte folgende Hormonkonstellation im Antiöstrogen- bzw. GnRH-Test und folgende Spermiogrammbefunde vor Therapie prognostische Kriterien für ein positives Ergebnis einer mindestens dreimonatigen Tamoxifentherapie darstellen:

- im Tamoxifentest:
T $\uparrow$, FSH $\leftrightarrow$ / $\downarrow$, (LH $\leftrightarrow$ / $\downarrow$)
- im GnRH-Test:
normale Stimulierbarkeit
- Hormonbasiswerte:
kein erhöhtes FSH
- in den Spermiogrammen vor Therapie:
Spermatozoendichte zwischen 5 und 20 Mill./ml

Untersucht man diesbezüglich Väter bzw. Nichtväter mit vor Antiöstrogentherapie durchgeführtem Tamoxifentest, so sind diese Kriterien tatsächlich prognostisch verwertbar: ähnlich wie beim tamoxifenpositiven und Responderkollektiv unterscheiden sich Väter und Nichtväter im Hinblick auf das Verhalten von Testosteron- und LH-Spiegel nicht wesentlich voneinander, der FSH-Wert bleibt jedoch bei ersteren konstant und erhöht sich bei letzteren.

In Tab. 11 findet sich eine Übersicht der in der Literatur beschriebenen Graviditätsraten. Es zeigt sich, daß unser Ergebnis von 27 % identisch ist mit dem Durchschnitt der früher publizierten Ergebnisse (29 + 9%). Aus Placebo-kontrollierten Studien ist bekannt, daß ein spontaner Schwangerschaftseintritt innerhalb eines Jahres bei 8% - 20% der Paare, die sich wegen Kinderlosigkeit in Behandlung begeben, beobachtet werden kann (11). Die durch die Tamoxifentherapie erreichte durchschnittliche Rate von 29 + 9% (mittleres Ergebnis von 8 verschiedenen Arbeitsgruppen) liegt somit deutlich über der spontanen Konzeptionsrate und unterstreicht die Wirksamkeit dieses Östrogen-antagonisten in der Behandlung der idiopathischen Oligozoospermie.

Berichte über Nebenwirkungen einer längerdauernden Tamoxifen-therapie finden sich hauptsächlich in den Publikationen über die Anwendung beim metastasierenden Mammakarzinom der Frau. Im Vordergrund stehen dabei Symptome wie Hitzewallungen, gastro-intestinale Beschwerden, Leuko- und Thrombozytopenie, Osteoporosezunahme, genitale Blutungen, Hyperkalzämie, Blutdruckverschlechterung, allgemeine Unruhe sowie Gewichtszunahme (50, 41, 66). Vom Hersteller werden deshalb zu Beginn einer Nolvadex^R-Therapie 14-tägige Kontrollen der Thrombo- und Leukocytenzahlen empfohlen.

Trotz der allgemein als ausgezeichnet beschriebenen Verträglichkeit von Tamoxifen im weiblichen Organismus (20) können auch beim Mann als unerwünschte Wirkungen - allerdings nur in Einzelfällen - Libidoverlust, Haarverlust, Gewichtszunahme (67) und Hitzewallungen (71) zur Beobachtung kommen. Besonders hervorzuheben ist, daß sich die Zahl der Thrombocyten nicht ändert (60).

Der an 46 Patienten versandte und von 26 Patienten beantwortete Fragebogen enthielt auch eine Frage nach den Nebenwirkungen, die durchgehend negativ beantwortet wurde.

6. ADDENDUM

Folgender Fragebogen wurde an alle 46 Patienten des Gesamtkollektivs verschickt:

Wann erfolgte eine Therapie mit Nolvadex?

Trat während oder innerhalb eines Jahres nach Beginn der Nolvadexbehandlung eine Schwangerschaft ein?

Ja/Nein

Wenn ja, wann war die letzte Periode der Ehefrau?

Wann war die Geburt?

Junge/Mädchen

gesund?

Fehlgeburt?

Komplikationen?

Haben Sie Nebenwirkungen unter der Nolvadexbehandlung beobachtet?

Ja/Nein

Welcher Art waren die Nebenwirkungen?

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die idiopathischen Formen der Oligozoospermie sind angesichts ihrer Häufigkeit - 30 % der Patienten einer andrologischen Sprechstunde - von eminenter medizinischer Bedeutung. Mit dem Östrogenantagonisten Tamoxifen - der über eine Stimulierung der hypophysären Gonadotropinfreisetzung wirkt, aber vermutlich auch eine lokale Wirkung am Syntheseort der Spermatozoen entfaltet - wurde in den letzten Jahren ein neuer Therapieansatz sichtbar.

In vorliegender Arbeit wird untersucht, wie sich eine drei- bis sechsmonatige Tamoxifentherapie auf die Spermaqualität und die Konzeptionsrate von 46 Patienten mit normogonadotroper Oligozoospermie auswirkt. Darüberhinaus wird der Versuch unternommen, Selektionskriterien zu erarbeiten, wie schon vor Beginn der eigentlichen Antiöstrogentherapie die Patienten in potentielle "Responder" bzw. "Nonresponder" bezüglich Spermaqualitätsverbesserung und/oder Konzeptionsrate differenziert werden können. Hierfür werden die Veränderungen der Hormonparameter im Tamoxifentest (= siebentägige probatorische Einnahme von täglich 40 mg Tamoxifen) mit den Spermiogrammdaten und Konzeptionsraten nach mehrmonatiger Tamoxifentherapie mit einer Dosis von 20 mg/die in Relation gesetzt.

Folgende Ergebnisse wurden mit Hilfe statistischer Berechnungen erarbeitet:

1. Nach einer drei- bis sechsmonatigen Tamoxifentherapie ist in 72% aller Fälle ein Anstieg der Spermatozoendichte um durchschnittlich 65% festzustellen; bei Kollektiv A (Dichte vor Therapie <10 Mill./ml) eine Zunahme um 106%, bei Kollektiv B (Dichte vor Therapie: >10 Mill./ml) Konzentrationserhöhung um 52%.

2. Spermatozoendichte und -zahl, deren quantitative und qualitative Motilität sowie die Zahl der morphologisch normal konfigurierten erhöhen sich nach der Antiöstrogentherapie signifikant sowohl beim Gesamtkollektiv ($n=46$) als auch beim Kollektiv mit ($n=25$) bzw. ohne ($n=21$) vorausgegangenem Tamoxifentest. Ejakulatvolumen und pH-Wert bleiben unverändert.
3. Nach Unterteilung des Kollektivs mit vor Therapie durchgeführtem Tamoxifentest ($n=25$) in "Responder" ($n=12$) und "Non-responder" ($n=13$) - Responder: Spermatozoendichteanstieg nach Antiöstrogentherapie um $>50\%$, Nonresponder: $<50\%$ - zeigen sich retrospektiv im Tamoxifentest jeweils unterschiedliche Veränderungen: Im Responderkollektiv steigt nur Testosteron signifikant an ($p < 0,01$), LH - und FSH - Spiegel bleiben unverändert; im Nonresponderkollektiv erhöhen sich Testosteron und FSH ($p < 0,01$), der LH-Spiegel ändert sich nicht.
4. Um prospektiv auf die zu erwartenden Ergebnisse nach mehrmonatiger Antiöstrogentherapie schließen zu können, wird die Dynamik des FSH - Spiegels im Tamoxifentest als prognostisches Kriterium gewertet:
Ein gleichbleibender oder sinkender FSH - Spiegel im Tamoxifentest läßt einen Therapieerfolg im Sinn einer Spermaqualitätsverbesserung und eines Schwangerschaftseintritts erwarten ("tamoxifenpositive" Gruppe), ein FSH - Anstieg signalisiert gleichbleibend schlechte Spermaqualität und ausbleibende Schwangerschaft ("tamoxifennegatives" Kollektiv).
5. Im Vergleich zu den Nichtvätern weisen die Väter nach einer Tamoxifentherapie höhere Werte für Spermatozoendichte und -zahl, Gesamtmotilität, qualitative Motilität und Anzahl normal konfiguierter Zellen auf.
6. Es wurde weder über Nebenwirkungen im männlichen Organismus noch über Aborte bzw. Mißbildungen im Verlauf der nach Tamoxifentherapie eingetretenen Schwangerschaften berichtet.

In den bisher veröffentlichten Therapiestudien mit Tamoxifen werden - bis auf wenige Ausnahmen - positive Wirkungen auf Spermatozoendichte und -zahl nach einer wenigstens dreimonatigen Behandlungsdauer beschrieben. Unterschiedliche Ergebnisse kommen jedoch bezüglich der hormonellen Situation zur Darstellung, was Zweifel an der bisher geltenden Anschauung begründet, Tamoxifen wirke ausschließlich durch Erhöhung der Gonadotropinfreisetzung über Besetzung hypothalamischer Östrogenrezeptoren.

Unser Ergebnis, daß eine Testosteronerhöhung sowie das Ausbleiben einer Gonadotropinerhöhung im Antiöstrogentest eine Spermaqualitätsverbesserung und eine Zunahme der Konzeptionsrate signalisiert, könnte auf einen zusätzlichen testikulären Feedback - Mechanismus hinweisen und als Zeichen einer normalen gonadalen Reaktionsfähigkeit gedeutet werden.

Möglicherweise spielt sich dieser testikuläre Regelkreis über Inhibin ab - ein bis dato nur postuliertes, gonadotropinhemmendes Hormon, dessen Struktur und Wirkungsweise noch unbekannt sind.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Sarraf M, Eyre H, Saiki J, Gagliano R, Pugh R, Lehane D, Dixon D, Bottomley R (1981)
Study of tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma and the influence of certain prognostic factors: A southwest oncology group study
Cancer Treat Rep 65: 447-451
2. Au CL, Robertson DM, de Kretser DM (1983)
In vitro bioassay of inhibin in testes of normal and cryptorchid rats
Endocrinology 112: 239-244
3. Bartsch G, Scheiber K (o.J.)
Tamoxifen, ein neues Antiöstrogen in Diagnostik und Therapie der gestörten Virilität und Fertilität
Nicht veröffentlicht
4. Bartsch G, Scheiber K (1981)
Tamoxifen treatment in oligozoospermia
Eur Urol 7: 283-287
5. Bartsch G (1983)
Fertilitätsstörungen
In: Hohenfellner, Zingg (Hrsg.)
Urologie in Klinik und Praxis, Bd. 2.
Thieme, Stuttgart New York
S 1136-1160
6. Bromwich P, Walker A, Macken A, Holder G, Bromwich L, Gregson S, Newton J (1983)
The use of tamoxifen in the treatment of the infertile man
In: Harrison RF (Ed)
Abstracts of XI World Congress on Fertility and Sterility, Dublin
Abstract No 272
7. Butt WR, London DR, Willis KJ (1978)
The hormonal effects of anti-oestrogens on oligospermic males
Serono Symp Proc Recent Prog Androl 14: 283-291
8. Buvat J, Gauthier A, Aradaens K, Buvat-Herbaut A, Lemaire A (1982)
Effets du Tamoxifen sur les hormones et le sperme de 80 sujets oligospermiques et asthénospermiques
J Gynecol Obst Biol Repr 11: 407-415
9. Buvat J, Aradaens K, Lemaire A, Gauthier A, Gasnault JP, Buvat-Herbaut M (1983)
Increased sperm count in 25 cases of idiopathic normogonadotropic oligospermia following treatment with tamoxifen
Fertil Steril 39: 700-703
10. Comhaire F (1976)
Treatment of oligospermia with tamoxifen
Int J Fertil 21: 232-238
11. Comhaire FH (1982)
Tamoxifen
In: Bain J, Schwarzstein L, Schill WB (eds)
Treatment of male infertility
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 45-53
12. El-Arini MO, (1979)
Response to tamoxifen in drug-resistant prostatic carcinoma
Lancet 2 (8142): 588

13. Eliasson R (1976)
Clinical examination of infertile men
In: Hafez ES (ed)
Human Semen and Fertility Regulation in Men
Mosby St. Louis, pp 231-232
14. Ergebnisse des Tamoxifen-Symposiums im St. Josefs
Krankenhaus Hilden (1980)
ohne Verfasser
15. Frajese G, Amalfitano MM, Murgiano S, Isidori A (1983)
Evidence of a possible direct testicular effect of
tamoxifen in the treatment of idiopathic oligozoospermia
ASA 1983 Abstract No G3
16. Glezerman M (1982)
Semen analysis
In: Bandhauer K, Frick J (eds)
Disturbances in male infertility
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 203-13
17. Glezerman M, Lunefeld B (1982)
Treatment of male infertility
In: Bandhauer K, Frick J (eds)
Disturbances in male fertility
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 287-299
18. Glick JH, Wein A, Padavic K, Negendank W, Harris D,
Brodovsky H (1980)
Tamoxifen in refractory metastatic carcinoma of the
prostate
Cancer Treat Rep 64: 813-818
19. Harms V (1979)
Biomathematik, Statistik und Dokumentation
Harms, Kiel S 150-152
20. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS (1978)
Tamoxifen: A review of its pharmacological properties and
therapeutic use in the treatment of breast cancer
Drugs 16: 1-24
21. Heller CG, Clemont Y (1964)
Kinetics of the germinal epithelium in man
Recent Prog Horm Res 20: 545-575
22. Heller CG, Rowley MJ, Heller GV (1969)
Clomiphene citrate: a correlation of its effect on sperm
concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH,
estrogen and testosterone excretion, and testicular cyto-
logy in normal men
J Clin Endocr Metab 29: 638-649
23. Henningsen B, Amberger H (1977)
Antioöstrogene Therapie des metastasierenden
Mammakarzinoms. Vier Jahre Erfahrung mit Tamoxifen.
Dtsch Med Wochenschr 102: 713-716
24. Immich H (1974)
Medizinische Statistik. Eine Einführungsvorlesung.
Schattauer, Stuttgart New York
25. Jecht EW, Hirschhäuser C, Krause W (1983)
Tamoxifen in the treatment of reduced semen quality:
preliminary results
In: Harrison RF (ed)
Abstracts of XI World Congress on Fertility and
Sterility, Dublin
Abstract No 274

26. Jeffereys DB (1979)
Painful gynaecomastia treated with tamoxifen
Br Med J 1: 1119
27. Jones IM, Fang VS, Landau RL, Rosenfield R (1978)
Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol
J Clin Endocr Metab 47: 1368-1373
28. de Jong FH, Jansen EH, Hermans WP, van der Molen HJ (1982)
Purification, characterization, and in vitro production of inhibin
Adv Exp Med Biol 147: 37-52
29. Jungi WF, Alberto P, Wagenknecht L, Cavalli F, Martz G, Brunner KW (1978)
Antiöstrogene: eine neue endokrine Behandlungsmöglichkeit beim metastasierenden Mammakarzinom
Schweiz med Wschr 108: 1317-1321
30. Karakousis CP, Lopez RE, Bhakoo HS, Rosen F, Moore R, Carlson M (1980)
Estrogen and progesterone receptors and tamoxifen in malignant melanoma
Cancer Treat Rep 64: 819-827
31. Krause W, Rothauge CF (1981)
Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane
Enke, Stuttgart
32. Krause W, Wichmann U, Gieler U (1983)
Treatment of oligozoospermia by tamoxifen - no evidence for direkt testicular effect
In: Harrison RF (ed)
Abstracts of XI World Congress on Fertility and Sterility, Dublin
Abstract No 273
33. Lunan CB, Klopfer A (1975)
Antioestrogens: a review
Clin Endocrinol 4: 551-572
34. Lunenfeld B, Glezerman M (1982)
Endocrine evaluation of male fertility disorders
In: Bandhauer K, Frick J (eds)
Disturbances in male fertility
Springer, Berlin Heidelberg New York
pp 233-241
35. Lunglmayr G, Maier U, Kratzik Ch (1983)
Tamoxifen in the management of male subfertility. A retrospective analysis
In: Harrison RF (ed)
Abstracts of XI World Congress on Fertility and Sterility, Dublin
Abstract No 276
36. Mann T, Lutwak-Mann C (1981)
Male reproductive function and semen
Springer, Berlin Heidelberg New York
37. Mc Cornack RL (1965)
Extended tables of the Wilcoxon matched pair signed rank statistics
J Amer Statist Assoc 60: 866-867
38. McNeilly AS, Sturdy J, Evans DG, Chard T (1974)
Short - term variation in blood levels of prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in normal men throughout the day
J Endocr 61: 301-302

39. Meyskens FL, Voakes JB (1980)
Tamoxifen in metastatic malignant melanoma
Cancer Treat Rep 64: 171-173
40. Mirimanoff RO, Wagenknecht L, Hunziker N (1981)
Long-term complete remission of malignant melanoma with
tamoxifen
Lancet 1 (8234): 1368-1369
41. Mouridsen H, Palshof T, Patterson J, Battersby L (1978)
Tamoxifen in advanced breast cancer
Cancer Treat Rev 5: 131-141
42. Nagendranath N, Jose TM, Sheth AB, Juneja HS (1982)
Effect of testosterone, estradiol-17 β , and 5 α - dihydro-
testosterone on inhibin production by Sertoli cells in
culture
Arch Androl 9: 217-222
- 42a. Nolvadex. Das bewährte Antiöstrogen zur Behandlung d.
Mammakarzinoms.
Wissenschaftliche Information der ICI-Pharma; o.J.
43. Nesbit RA, Woods RL, Tattersall MH, Fox RM, Forbes JF,
Mackay IR, Goodyear M (1979)
Tamoxifen in malignant melanoma
N Engl J Med 301: 1241-1242
44. Neumann F (1977)
Sexualhormone. Sonderdruck aus: Endokrinologie II
Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
45. Newton R, Schifeld JS, Schiff I (1980)
Clomiphene treatment of infertile men: Failure of response
with idiopathic oligospermia
Fertil Steril 34: 399-400
46. Palshof T, Mouridsen HT, Daehnfeldt JL (1980)
Adjuvant endocrine therapy in primary operable breast
cancer
In: Mouridsen HT, Palshof T (eds)
Breast cancer. Experimental and clinical aspects
Pergamon Press, Oxford
47. Patterson JS, Battersby LA (1980)
Tamoxifen: An overview of recent studies in the field of
oncology
Cancer Treat Rep 64: 775-778
48. Patterson JS, Battersby LA, Bach BK (1980)
Use of tamoxifen in advanced male breast cancer
Cancer Treat Rep 64: 801-804
49. Patterson JS (1981)
Clinical aspects and development of anti-oestrogen
Therapy: a review of the endocrine effects of tamoxifen in
animals and men
J Endocr 89: Suppl 67P-75P
50. Pommatau E, Cheix F, Clavel M (1975)
Breast cancer treatment by an anti-estrogen
INSERM 55: 241-244
51. Pritchard KI, Thomson DB, Myers RE, Sutherland DJ, Mobbs
BG, Meakin JW (1980)
Tamoxifen therapy in premenopausal patients with
metastatic breast cancer
Cancer Treat Rep 64: 787-796

52. Reyes FI, Faïman C (1974)
Long-term therapy with low-dose ciscloimiphene in male infertility: effects on semen, serum FSH, LH, testosterone and estradiol and carbohydrate tolerance
Int J Fertil 19: 49-53
53. Rowley MS, Tishima F, Heller CG (1970)
Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system
Fertil Steril 21: 390-395
54. Ruiz-Velasco V, Domville E, Rosas Arceo J (1980)
Treatment of "idiopathic oligoasthenospermia" with tamoxifen. Preliminary report
J Androl 1: 74
55. Sairam MR, Kato K, Manjunath P, Ramasharma K, Miller WM, Haung ES, Madhwaradj HG (1982)
Characteristics of inhibin: a comparative study using bull and human seminal fluids and porcine follicular fluid
Adv Exp Med Biol 147: 79-97
56. Schill WB (1979)
Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility - a review
andrologia 11: 77-107
57. Schill WB, Landthaler M (1980)
Tamoxifen treatment of oligozoospermia
andrologia 12: 546-548
58. Schill WB, Landthaler M (1981)
Erfahrungen mit dem Antioestrogen Tamoxifen zur Therapie der Oligozoospermie
Hautarzt 32: 306-308
59. Schill WB (1982)
Aktueller Stand der medikamentösen Therapie männlicher Fertilitätsstörungen
Hautarzt 33: 468-480
60. Schill WB (1982)
Medical treatment of idiopathic normogonadotropic oligozoospermia
Int J Androl Suppl 5: 135-153
61. Schill WB (1984)
Medical treatment of male infertility
In: Insler V, Lunenfeld B (eds)
Infertility - Male and Female
Churchill Livingstone, London
In Druck
62. Schirren C (1983)
Praktische Andrologie
Karger, Basel
63. Smals AG, Pieters GF, Drayer JI, Boers GH, Benraad TJ, Kloppenborg PW (1980)
Tamoxifen suppresses gonadotropin-induced 17α -Hydroxyprogesterone accumulation in normal men
J Clin Endocrinol Metab 51: 1026-1029
64. Stathopoulos GP, Karyountzis GG, Viotis J (1981)
Tamoxifen in carcinoid syndrome
N Engl J Med 305: 52
65. Swenerton KD (1980)
Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with tamoxifen
Cancer Treat Rep 64: 805-811

66. Szepesi T, Czech W (1978)
Klinische Beurteilung der Antiöstrogensubstanz Tamoxifen
in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms
Wien Klin Wschr 90: 133-141
- 66a. Thomas AJ (1983)
Clomiphene Use in Men (Letter)
Fertil Steril 40: 841
67. Traub AI, Thompson W (1981)
The effect of tamoxifen on spermatogenesis in subfertile
men
andrologia 13: 486-490
68. Vermeulen A, Comhaire F (1978)
Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal
and oligospermic men
Fertil Steril 29: 320-327
69. Vogt W (1983)
Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der
Universität München
persönliche Mitteilung
70. Williams AJ, Lipner H (1982)
Partial purification of porcine follicular fluid
gonadostatin
Adv Exp Med Biol 147: 99-116
71. Willis KJ, London DR, Bevis MA, Butt WR, Lynch SS, Holder
G (1977)
Hormonal effects of tamoxifen in oligospermic men
J Endocr 73: 171-178
72. Winters SJ, Janick JJ, Loriaux DL, Sherins RJ (1979)
Studies on the role of sex steroids in the feedback
control of gonadotropin concentrations in men. II. Use of
the estrogen antagonist, clomiphene citrate
J Clin Endocrinol Metab 48: 222-227

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. W.-B. S c h i l l danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte
freundliche Unterstützung und Förderung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

25. 11. 1953 Geburt in Stephanskirchen - Schloßberg/Kr. Rosenheim als zweiter Sohn des Grundschullehrers Alois Schillinger und seiner Ehefrau Anni, geb. Kurz
- 1960 - 1973 Grundschule Söllhuben, Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim mit Abitur am Neusprachlichen Zweig
- 1973 - 1974 Studium Physik-Chemie an der LMU München
- 1974 - 1975 Grundwehrdienst mit Ausbildung z. Sanitäter
- 1977 - 1983 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1982 - 1983 Absolvierung des Praktischen Jahres in der Neurochirurgie, der Allgemeinchirurgie und der Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern sowie der Dermatologischen Klinik der Universität München
13. 06. 1983 mündlichen und letzten Teil des III. Staatsexamens bestanden
21. 06. 1983 Approbation als Arzt
- Seit 01. 02. 1984 berufliche Tätigkeit als Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des städtischen Leopoldina-Krankenhauses Schweinfurt

